



HACIA LOS TRES
SIGLOS DE VIDA INSTITUCIONAL

Universidad Central del Ecuador

**REVISTA
DE LA
FACULTAD
DE
CIENCIAS
MEDICAS**

fcm

Quito - Ecuador Vol. 16 No. (1 - 2) Enero Julio 1991

**REVISTA DE
LA FACULTAD
DE CIENCIAS MEDICAS**

Vol. 16 - No. 1 - 2

Enero - Julio-1991

QUITO - ECUADOR

**REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR**

DECANO

Dr. Enrique Chiriboga Villaquirán

DIRECTOR

Dr. Marco Herdoíza Vásconez

EDITOR

Dr. Gustavo Matute Uría

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Carlos Naranjo Castro

Lcda. Constance Vences de Baquero

Dr. Francisco Delgado del Hierro

Dr. Oscar Betancourt Macías

Dr. Luis Antonio Pacheco Ojeda

Obst. Ivonne Aráus Gómez de la Torre

Dr. Hernán Vinelli Merino

COMITE ASESOR

Lcda. María de Lourdes Velasco

Dr. Alfredo Pérez Rueda

Dr. Eduardo Luna Yépez

Dr. Germán Cifuentes Navarro

Obst. Ximena Cevallos

Dr. Marco Buendía Gómez

Dr. Aníbal Sosa Sosa

Dr. Washington Mera Calahorrano

Dr. Byron Torres Freire

Dr. Eugenio Freire Freire

Dr. Marcelo Lalama Basantes

Dr. Guillermo Velasco Garcés

Dr. Alcy Torres Catefort

Dr. Guillermo Guerra Ricaurte

*Impresión: Departamento de Publicaciones, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Central del Ecuador.*

Diagramación: Sr. Milton Muñoz V.

Levantamiento de textos: Sra. Martha Báez de Benalcázar

**REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
VOLUMEN 16 (1-2), 1991**

INDICE

	Página
Información a los Autores	1
Editorial	7
TRABAJOS ORIGINALES	
Endotelinas: Fisiología y Fisiopatología. Posible rol en la Preeclampsia	9
Delgado del Hierro Francisco	
Inestabilidad cromosómica en Neuro fibromatosis	17
López, R.; Félix, C.; Ruales, J.; Cantos, G.; López, M.; Quiroga, P.; Gómez, M. E.; Martelly L. R.	
Parámetros hemorreológicos: reproductividad en la docencia práctica de Fisiología Humana	24
Blanco, G.; Proaño, I.; Paz, J.C.; Pazmiño, E.; González, G.; De la Torre, V.	
Minilaparatomía Simplificada	31
Tinoco, L.; Vásquez, P.; Carrillo, S.; Batallas, N.	
Hallazgos citogenéticos en la Trisomía 21	40
Paz y Miño, G.; Córdova, A.; Gutierrez, S.; Leone, P.; Peñaherrera, M.S.; Sánchez, M.E.	
Histerectomía Abdominal invertida	48
Meléndez, A.; Marquez, L.; Jiménez, C.; Hernández, F.; Romero, J.; Calle, A.	

Diabetes y Embarazo 53
Vega, I.; Montenegro, C.

Estudio abierto randomizado con amoxicilina 150 mgr/Kg de peso V.O. dados en diferentes intervalos de tiempo en el tratamiento clínico de la fiebre tifoidea 61
Sierra, J.; Muñoz, G.; Bravo, L.; Maggi, G.

Aspectos sociales y tratamiento aversivo con Disulfiram en pacientes alcohólicos 74
Matute, G.; Aguinaga, S.; Arévalo, J.; Flores, C.; Miranda, F.;

TEMAS DE ACTUALIDAD

El Cólera en la Historia Médica Ecuatoriana 84
Estrella, E.

CRONICA DE LA FACULTAD 89

INFORMACION A LOS AUTORES E INSTRUCCIONES PARA LA PRESENTACION DE MANUSCRITOS

INFORMACION A LOS AUTORES

Definición y Objetivos

La "Revista de la Facultad de Ciencias Médicas" es el órgano de información oficial de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central, destinado a la divulgación de la producción científico - técnica y a la información de sus actividades académicas y administrativas. Es el medio a través del cual se promueven las altas finalidades que tiene esta institución universitaria en relación con la formación de los recursos humanos para la salud y la promoción del bienestar de la población ecuatoriana.

Bases para la aceptación de manuscritos

La Revista publica trabajos de docentes y estudiantes de la Facultad y de otros autores, previa aprobación del Consejo Editorial y los Editores Asociados. La Revista consta de un volumen anual, formado por cuatro números.

La Revista se reserva todos los derechos de reproducción del contenido de los trabajos. Los manuscritos presentados para su publicación deben ser inéditos. Las opiniones expresadas por los autores son de su responsabilidad y no reflejan necesariamente los criterios o las políticas de la Facultad.

Contenido

La Revista recoge en lo posible, la información más relevante de la integridad de las actividades que desarrolla la Facultad. La parte fundamental está conformada por los artículos que deben corresponder a resultados de investigaciones, avances de investigaciones, revisiones críticas, revisiones bibliográficas o comunicaciones de experiencias institucionales o personales. Junto a los artículos originales se publican además, informaciones de actualidad, crónicas de la vida de la Facultad, críticas de libros, cartas, etc.

La composición de la Revista:

Editorial. Expresa los principios y la política de la Facultad frente a todos los aspectos relacionados con la formación médica y la salud del país. Será escrito por las Autoridades de la Facultad, el Director de la Revista, los miembros del Consejo Editorial o un Profesor de la Facultad invitado expresamente con este objetivo.

Artículos. Son informes de investigaciones originales, informes de avances de proyectos de investigación, revisiones críticas, revisiones documentales o bibliográficas, actualizaciones o comunicaciones de experiencias institucionales o particulares.

Temas de actualidad. Esta sección incluye comentarios de menor extensión que los artículos, sobre la realidad de salud del país, las experiencias o acontecimientos nacionales, estado de programas, resultados de reuniones científicas, etc. Se pueden incluir recensiones de temas de actualidad tanto nacionales como internacionales.

Crónica de la Facultad. Son informaciones breves sobre la vida académica y administrativa de la Facultad y sus Escuelas: planes, programas, metas, acontecimientos relevantes, etc.

Libros. En esta sección se ofrecen reseñas de publicaciones recientes, tanto de profesores de la Facultad, como de otros investigadores nacionales. Se pueden presentar comentarios de publicaciones importantes de autores extranjeros.

Cartas y Comentarios. Se publican cartas y comentarios destinados a aclarar, comentar o discutir en forma constructiva las ideas expuestas en la Revista.

INSTRUCCIONES PARA LA PRESENTACION DE MANUSCRITOS

La "Revista de la Facultad de Ciencias Médicas" se adhiere, en general, a las pautas establecidas por el documento: "Requisitos uniformes de los manuscritos propuestos para publicación en revistas biomédicas", elaborado en 1988 por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Envío del manuscrito. El original y una fotocopia del manuscrito se remitirán a:

Revista de la Facultad de Ciencias Médicas

Facultad de Ciencias Médicas

c/Iquique y Sodiro s/n.

Quito - Ecuador

(Teléfonos: 520164 - 528690)

Extensión y presentación mecanográfica. El manuscrito no excederá de 15 páginas tamaño carta INEN, mecanografiadas a doble espacio, con cinta de color negro y en una sola cara. Las páginas se enumerarán sucesivamente y se acompañará al original una fotocopia de buena calidad. Se aceptarán manuscritos elaborados en computadora siempre que cumplan los requisitos señalados. A criterio del Consejo Editorial, los artículos aceptados podrán en algunos casos, ser sometidos a correcciones, condensaciones, supresión de textos, cuadros o ilustraciones. La versión final se enviarán al autor para su corrección.

Título. Debe ser corto, claro y conciso; no debe exceder de unas 15 palabras. Debajo del título se anotarán el nombre y el apellido de cada autor, su cargo oficial y el nombre de la institución a la que pertenece. Se debe anotar además, la dirección del autor principal.

Resumen. Debe ser presentado en página separada, con una extensión aproximada de 200 palabras; debe expresar en forma clara los objetivos del estudio, los métodos empleados, los resultados y las conclusiones más importantes. No debe contener tablas, figuras ni referencias bibliográficas.

Cuerpo del artículo. El texto del artículo se divide en general en: Introducción, Materiales y

Métodos, Resultados y Discusión (o Conclusiones). Los artículos de actualización o de revisión bibliográfica, no se someten necesariamente a este modelo, pudiendo subdividirse el texto en otros títulos o subtítulos.

La Introducción. Debe mencionar el propósito del trabajo, los objetivos de la investigación, la relación con otros estudios. Bajo el título **Materiales y Métodos** se debe exponer la metodología, los materiales y técnicas utilizados, de tal manera que el proceso seguido pueda ser comprendido o reproducido si fuera del caso. Los **Resultados** deben ser presentados en forma clara y concisa. Los cuadros (o tablas) y las ilustraciones deben ser utilizados cuando sean indispensables para la comprensión de los datos. No deben duplicarse los datos en el texto y en los cuadros. La **Discusión** (o las Conclusiones), tienen como finalidad la interpretación de los resultados en relación con los conocimientos existentes o los aportados por la literatura médica.

Referencias bibliográficas. Con excepción de los artículos de revisión bibliográfica, se sugiere utilizar un máximo de 20 referencias bibliográficas pertinentes y actualizadas, que no tengan más de 10 años, salvo las excepciones de rigor. Estas referencias deben citarse en el texto con números arábigos consecutivos, entre paréntesis. Ejemplo: "X y Y han observado (2, 3) que...". O bien: "Varios autores (1 - 4) refieren. . ."

La lista de **Referencias** (así se denominará al conjunto de citas); se enumerará consecutivamente, según el orden de aparición de las citas en el texto. En cambio, las fuentes bibliográficas consultadas, pero no citadas en el texto se denominarán "**Bibliografía**" y se ordenarán alfabéticamente según el apellido de los autores. En los trabajos de revisión o en los comentarios, se utiliza más comúnmente la "**Bibliografía**". Tanto la lista de "**Referencias**" o la "**Bibliografía**", se agregarán en hojas aparte, al final del artículo y se ajustarán a las siguientes normas:

Revistas. Apellido del autor (coma), inicial o iniciales de los nombres del autor (punto). En el caso de haber otros autores, hasta el número de seis, se anotará sus nombres de la forma expuesta; si son más de siete se anota solo los tres primeros agregando después la expresión **et al.** subrayada. Título del artículo (punto). Nombre completo de la revista subrayado (o en cursiva); volumen en número arábigos; número del ejemplar (entre paréntesis) (dos puntos); página inicial (guión); página final (coma); año (punto).

Ejemplos:

Puffer, R.R. Nuevos enfoques para los estudios epidemiológicos sobre estadísticas de mortalidad. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 107 (4): 277-295, 1989.

Falconí, J., Achig, C., Donoso E., Guevara, A. y Guderian, R. Resistencia antimicrobiana en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 13 (3 - 4): 29 - 40, 1988.

Libros. Apellido del autor (coma), inicial o iniciales del nombre del autor (punto). Si hay otros autores, seguir como se indicó para las revistas. Título del libro (subrayado o en cursiva) (punto). Ciudad de publicación (coma), Nombre de la Editorial (coma), año de publicación (punto). Página o páginas consultadas, para lo que se debe añadir p. ó pp. seguido del número de la pági-

na, o la página inicial (guión) - y la final (punto).

Ejemplos:

Muñoz López, N. *Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia*. Barcelona, Ediciones Doyma, 1989. p. 25.

Frohlich, E. D., ed. *Rypins' Medical Boards Review Basic Sciences*, 15a ed. Philadelphia, Lippincott Company, 1989. pp. 27 - 41.

En el caso de un capítulo de un libro:

Suárez, P.A y Villacís, M. Contribución al control radiológico de las cavidades subaracnoideas y de las meningeas. In: *Memoria del II Congreso Médico Ecuatoriano*. Guayaquil, Imprenta Municipal, 1931. pp. 807 - 835.

Notas a pie de página. Son aclaraciones que con un tipo de letra más pequeña, se colocan en la parte inferior de una página. Se utilizan para la identificación del cargo, título, institución, dirección del autor o autores y para las fuentes de información no publicadas (por ej. comunicaciones personales). Estas notas deben ser escritas en la parte inferior de la página correspondiente, separadas del texto por una línea horizontal e identificadas por números consecutivos a lo largo del texto y colocados como exponentes ("voladitos").

Cuadros. Los cuadros o tablas son conjuntos ordenados de números o palabras, que muestran valores en filas o columnas. Cada cuadro debe presentarse en hoja aparte al final del artículo y estar identificado con un número arábigo consecutivo. Los cuadros deben llevar un título claro y breve, colocado a continuación de su número correspondiente, en la parte superior. El encabezamiento de cada columna debe contener la unidad de medida. No se usarán líneas verticales y solo habrá tres horizontales: una después del título, otra a continuación del encabezamiento de las columnas y la última a final de cuadro.

Se pueden colocar notas al pie de cuadro mediante letras anotadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético: no se usarán asteriscos, cifras u otros símbolos.

Ilustraciones. Las ilustraciones (gráficos, diagramas, dibujos, fotografías, etc.), se presentarán en forma de dibujos originales hechos con tinta china o de impresiones fotográficas en blanco y negro, en papel satinado. Todas las figuras estarán identificadas en el reverso. Los títulos serán breves y claros. Igual se hará con las fotografías.

Abreviaciones y siglas. Se aconseja utilizar lo menos posible. Cada una de ellas serán definidas la primera vez que aparezcan en el texto, escribiendo el término completo a que se refiere, seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis. Ejemplos: Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI); Convenio "Hipólito Unánue" (CHU).

Unidad de medida. Se utilizarán las normas del Sistema Internacional de Unidades (SI). Según este sistema los símbolos de las unidades no deben llevar plural (5 cm y no 5 cms); tampoco deben ir seguidos de un punto, salvo si están al final de una frase (10 ml y no 10 ml).

Bibliografía

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proponen para publicación en revistas biomédicas. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 107 (5): 422 - 437, 1989.

Información a los Autores. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)* 13 (3 - 4): 1 - 4, 1988

Organización Panamericana de la Salud. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Información a los autores e instrucciones para la presentación de manuscritos*. Washington, Programa de Información Científico - Técnica en Salud (HBI), 1988. (Folleto)

Pulido, M. El Sistema Internacional de Unidades (SI). *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana* 108 (3): 245 - 249, 1990.

EDITORIAL

La árdua tarea de escribir puede convertirse en un hábito productivo cuando uno tiene la vocación y entrega para leer y escribir, alcanzar los propósitos del conocimiento y cumplir con los objetivos de la Educación. La enseñanza, debe propender a la formación del modelo profesional en Ciencias de la Salud que la realidad de nuestro ambiente lo exige.

Es imperativo de la Facultad conocer la realidad de Salud del País, analizar y participar en los programas estatales y hacer crítica sobre los medios y recursos de que disponen para proporcionar la atención de Salud.

Numerosos han sido los intentos para conocer la situación de Salud de nuestros habitantes, a través de estudios epidemiológicos y de investigación clínica o experimental.

Estos propósitos de información, educación y crítica deben fundamentarse en las experiencias de atención de Salud en nuestro medio. La publicación de la Revista trata de cumplir con estos fines. Los trabajos son producto del análisis e información de temas que constituyen una actualización en determinados tópicos.

El presente Volúmen que aparece con un tiempo de retraso, será el punto de partida de una actividad continua y periódica, con un intento y deseo de formarlo, enseñar a los educandos y tener una participación activa con la Comunidad, sabiendo que las afecciones que la limitan repercuten en el bienestar y desarrollo de las personas.

A través de la información y publicaciones, podremos retrotraernos aunque sea en forma unilateral del subdesarrollo, el saber y la difusión del conocimiento constituyen los elementos para ayudar, educar y proteger a la Sociedad.

El Departamento de Publicaciones, solicita a los Profesores enviar sus trabajos para ser considerados para su publicación. Trataremos de ser exi-

gentes con los requisitos indispensables que debe reunir un trabajo, pero estamos dispuestos a proporcionar nuestra información para que un buen número de investigaciones originales y temas de revisión bibliográfica, puedan ser editados.

Dr. Gustavo Matute U.
EDITOR

ENDOTELINAS: FISILOGIA Y FISIOPATOLOGIA. POSIBLE ROL EN LA PREECLAMPSIA

Dr. Francisco Delgado del Hierro¹

Resumen

En la presente revisión se aborda el rol fisiológico y fisiopatológico de las Endotelinas (ET), péptidos producidos por el endotelio vascular, que poseen el efecto vasoconstrictor más potente conocido en la actualidad y acción mitógena en algunas líneas celulares, la amplia distribución de receptores para ET en el organismo (corazón, aorta, riñón, cerebro, músculo liso, placenta, cordón umbilical) sugiere que las ET juegan un importante rol fisiológico y fisiopatológico. Se detalla la posible acción en la regulación del tono vascular y las posibilidades terapéuticas de sustancias inductoras o antagonistas de las ET. Se describe la posible acción en la regulación de la presión arterial, en la producción de infarto del miocardio y shock, en la insuficiencia renal crónica, en el mecanismo de erección del pene, y el posible rol fundamental en la etiología de la preeclampsia, que resultaría del desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras.

Introducción

Desde que hace pocos años se describió el rol preponderante del endotelio en la regulación del tono vascular y de la hemodinámica fisiológica y patológica, y que le ha llevado a ser considerado un órgano endócrino, por los efectos de sustancias producidas y secretadas por sus células, nos ha tocado asistir a un impresionante flujo de conocimientos nuevos en relación al probable control de funciones fisiológicas y posible rol

fisiopatológico de múltiples entidades en los que intervendrían estas sustancias mediadoras.

Es así que hemos debido familiarizarnos con nuevos conceptos en relación a la hemodinámica y regulación del tono vascular; al concepto de un tono vascular activamente dilatado en respuesta a mediadores químicos; a manejar ciertos procesos fisiopatológicos como resultado de desbalances entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras; al tratamiento más adecuado de cier-

¹ Profesor de Fisiología F.C.M.

tas entidades clínicas con el uso de antiguos métodos ahora explicados científicamente; en fin a intentar la explicación fisiopatológica de enfermedades hasta ahora sin adecuada respuesta.

Es en este contexto en que día a día surgen nuevos experimentos y resultados de investigaciones científicas que nos llevan a pensar en la posibilidad de explicar procesos hasta ahora inexplicables.

A partir de las primeras publicaciones en 1989 sobre el posible rol de sustancias producidas por el endotelio vascular y llamadas ENDOTELINAS diversos grupos de investigación desarrollan grandes esfuerzos que contribuyen a entender científicamente el rol fisiológico y fisiopatológico de estas sustancias.

Endotelinas son péptidos de 21 aminoácidos, formados por hidrólisis de grandes péptidos (big endothelin) (1), producidos por células del endotelio vascular, tanto en cultivo como in vivo (2), que se ha demostrado tienen potente efecto vasoconstrictor y acción mitógena en algunos tipos de líneas celulares (3). La producción y liberación de endotelinas por células del endotelio vascular ha sido ampliamente demostrada con uso de variadas técnicas como Radioinmunoanálisis, Cromatografía gas-líquido, Pruebas inmunológicas, Hibridación de RNA, etc. y sus efectos han sido demostrados por sendas pruebas farmacológicas y experimentales de diversa índole así como han sido usados Autorradiografía y Pruebas citohistoquímicas para determinar la presencia de receptores específicos para endotelinas en múltiples tipos de músculo liso y líneas celulares diversas en especial mesenquimatosas.

Los reportes sobre Endotelinas han dejado establecido que son varias sustancias semejantes las que ejercen la acción en los órganos efectores, y se las denomina gran ET1, ET1, ET2 y ET3 para cada una de las cuales existen receptores específicos y funciones preponderantes dependiendo del

sitio de acción de cada una, pero con una función común vasoconstrictora potente de músculo liso y estimulante del crecimiento de algunos tipos de células mesenquimatosas (4).

Se ha determinado algunos de los pasos enzimáticos en la síntesis de Endotelinas y se ha demostrado por ejemplo que a partir de gran ET se pueden obtener ET1 y fragmentos C terminal por mediación de la enzima Cathepsin-E pero no la Cathepsin-D (5, 6), demostrando su mayor actividad en plasma; y que la actividad convertidora de ETs puede ser inhibida por diferentes compuestos como Pepstatin-A (enzima activada por iones metálicos monovalentes) (7) o por EDTA y EGTA según las circunstancias (8).

Presencia de endotelinas ha sido demostrada en muchos tejidos y líquidos orgánicos (leche materna, líquido amniótico, sangre materna y de cordón umbilical, cuerpos cavernosos líquido cefalorraquídeo) (9 - 14). La gran distribución de receptores específicos en el organismo (placenta, muchos tipos de músculo liso, cardiovascular, renal, vejiga, etc) y tejido nervioso, fibroblastos (14 - 18), entre otros, sugiere que endotelinas juegan un importante rol fisiológico y fisiopatológico.

Las acciones fisiológicas de endotelinas parecen ser fundamentales en la regulación del tono vascular, por su poder vasoconstrictor; y en el crecimiento de ciertos tipos de células mesenquimatosas, por su poder mitógeno.

Las implicaciones terapéuticas del uso de endotelinas en entidades específicas dependerá fundamentalmente del desarrollo del conocimiento cabal de su metabolismo y mecanismo de acción y del desarrollo de sustancias farmacológicas inductoras o antagonistas específicas de la actividad de endotelinas.

La liberación de endotelinas por cultivos de células endoteliales es modulada por una variedad de estímulos físicos y quí-

micos, pero no se han identificado sitios de almacenamiento, lo que sugiere que la liberación es regulada a nivel de transcripción o translocación (1). Se ha observado incremento de la liberación de ET inducido por trombina, EDLF (human-murine-derived-endogenous factor) (19-21) y por Interleucina I derivada de macrófagos (22); y disminución de la capacidad de unión de ET a sus receptores por Phorbol-éster, por un mecanismo mediado por proteinkinasa C (23). El poder constrictor de músculo liso por endotelinas ha sido ampliamente demostrado. En varios estudios experimentales se ha observado que endotelinas, particularmente ET1 que es la más estudiada, incrementa el nivel de calcio intracelular en cultivos de células como fibroblastos (18) y especialmente de endotelio humano (24, 25) (y también en animales) tanto en presencia como en ausencia de calcio extracelular (24) probablemente a través de inducir la formación de IP3 (Inositol 1, 4, 5 trifosfato) (24), así como incrementa la velocidad de fosforilación de miosina en células de músculo liso humano (25). En ausencia de calcio extracelular, los efectos de endotelina se ven atenuados, pero no abolidos, y están disminuidos en presencia de sustancias bloqueadoras de los canales de calcio (25). Lo que sugiere fuertemente que el mecanismo de constricción del músculo liso (vasoconstricción) por endotelina es estimulando el flujo de calcio y la salida de Ca^{++} de los depósitos intracelulares, lo que ocasiona hiperpolarización del tejido (26), así como incrementando la velocidad de fosforilación de la miosina (25). En algunas células, los canales de calcio se activan indirectamente, secundariamente a la activación de canales de otro tipo de catión (27). También se ha observado una fuerte estimulación del intercambio Na:H, la bomba Na/K y el contranporte de Na-K-C1 (28), iones monovalentes; e inducción de la activación de fosforilasa C y Fosfolipasa A2 por señales transmitidas al endotelio del músculo liso (29); lo

que señala que los efectos contractiles de endotelina no pueden ser explicados solamente por acción sobre los canales de calcio (17)

La extensa distribución de receptores de ET1 en el sistema cardiovascular (aurículas, ventrículos, aorta, basilar, renal, yugular) confirma que endotelina es una de las sustancias endógenas que controlan el tono vascular (30). Así, se ha demostrado que ET1 induce vasoconstricción lenta y sostenida con un poder 100 veces mayor que el de norepinefrina, demostrando que ET1 es el más potente vasoconstrictor conocido (26), y que este efecto solo es antagonizado por bloqueadores de los canales de calcio y no por antagonistas adrenérgicos, colinérgicos u otros (26).

Las células endoteliales liberan factores relajantes o constrictores; Oxido Nítrico y prostaciclina son vasodilatadores, endotelina es el más potente vasoconstrictor, y parece ser el antagonista fisiológico de los factores relajantes derivados del endotelio (31, 32); así, el endotelio puede afectar el tono vascular del músculo liso de una manera autócrina (33), regulando tanto el tono como la estructura vascular (34, 35). En condiciones fisiológicas, los factores relajantes parecen dominar en el control del tono vascular de pequeños y grandes vasos, mientras en estado de enfermedad, (hipertensión, arterioesclerosis), factores de contracción son liberados (31, 36). Con estos antecedentes se comprende que el comportamiento de la función endotelial puede ser importante en la patogenia de varias formas de enfermedades vasculares, y que alteraciones de la relación NO/ET son indicativas de disfunción endotelial (37). En arterias humanas normales NO inhibe la contracción inducida por ET1 mientras que ET1 atenúa los efectos de NO y nitrovasodilatadores en venas; estos efectos pueden ser especialmente importantes en condiciones patológicas asociadas con niveles elevados de ET1 y en el uso de venas para bypass coronarios (38).

Múltiples reportes sugieren un rol para Endotelinas en la fisiopatogenia de variados trastornos:

Infusión intravenosa de ET1 induce incremento de la presión sanguínea mientras concentración sérica de K, renina, aldosterona, y FNA no son afectados (39, 40). Las concentraciones plasmáticas de ET1 se han demostrado significativamente mayores en sujetos con hipertensión esencial en relación a individuos sanos, habiendo correlación positiva entre PAM, creatinina y ET, y correlación negativa con la filtración glomerular; lo que ha permitido sugerir que el incremento en la producción o liberación de ET puede contribuir, por lo menos parcialmente, en la patogenia de la enfermedad (41). Concentración de ET1 basal y post estímulo (frio), se halla incrementada y en relación al vasoespasmo en pacientes con Enfermedad de Raynaud (15).

Se ha sugerido que ET puede inducir proliferación de músculo liso y por tanto ser proaterogénico (35), por lo que ha sido sugerido el uso de valores de ET circulantes como de FNA, como índice predictivo de aterosclerosis, una de las mayores complicaciones de la hipertensión (42).

ETs han sido reportadas muy elevadas en la fase aguda del Infarto de miocardio y en el Shock, pero normales en Angina de pecho estable; habiendo correlación positiva con el grado de lesión y la alteración del sistema trombina-antitrombina III (1, 43). El desarrollo de inhibidores o antagonistas de ET es probable que sea de mucha ayuda en los próximos años en el tratamiento de este tipo de pacientes.

Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, mantienen potentemente contraídos por ET, con un efecto dependiente de la dosis (12), resultados que sugieren que ET puede jugar un rol en el mecanismo de erección del pene.

— Se ha sugerido que en el Sistema Nervioso Central, ETs actuarían no solo como vasoconstrictores sino como neuropéptidos, en particular ET1, y ET3 (46, 47). Así lo demuestra el incremento de calcio intracelular en células gliales inducido por ETs (46), y los niveles elevados de ET1 en LCR de pacientes con enfermedad cerebrovascular antigua en relación a los niveles plasmáticos de sujetos normales (48). Gran ET es la molécula en mayor concentración en líquido cerebroespinal a diferencia que en plasma (ET1) y no se observa correlación entre los valores plasmáticos y de LCR en cuanto a ETs sugiriendo que ETs presentes en LCR surgen de procesos diferentes al de células endoteliales y sugieren un rol como modulador de funciones neuronales (13). Igualmente el hallazgo de niveles significativamente elevados de ET3 en LCR de pacientes con hemorragia subaracnoidea (49), sugiere que ET3 podría participar en el vasoespasmo cerebral y concretamente en el deterioro neurológico (14, 50).

Regulación parácrina está implicada en la biosíntesis y secreción de leche por la mama; ET3 inhibió la secreción de Prolactina en cultivos de células de hipófisis anterior (51), mientras que receptores específicos y respuesta bioquímica a ET se han demostrado en células estromales de la mama (52); datos que son confirmatorios de un comportamiento de ET como neuropéptido en el control de la función lactotropa. Finalmente, estudios por Hibridación de RNA han proveído evidencia de transcripción genética de ET en muchas regiones funcionales del cerebro, con la más alta densidad en el hipotálamo y se ha descubierto por inmunohistoquímica actividad de endotelina en muchas neuronas, confirmando que ET es un neuropéptido sintetizado en células nerviosas (53, 54). La generalizada distribución, sugiere un amplio rol para ETs

en la regulación de las funciones del sistema nervioso.

Concentraciones de ETs en sangre tanto arterial como venosa de cordón umbilical han sido halladas significativamente mayores que en sangre materna, y se correlacionaron entre sí, lo que indica que ETs pueden ser secretadas activamente en la sangre fetal (11). Receptores específicos para ETs en membranas de placenta humana han sido perfectamente establecidos, con mayor afinidad para ET1 (55) demostrando que ET1 debe jugar un importante papel posiblemente modulador de la resistencia vascular fetoplacentaria; efectos presores que podrían estar mediados por una combinación de efectos directos y por estimulación de prostanoides vasoconstrictores (55).

Niveles de ET durante el embarazo normal han sido determinados tanto en plasma materno como en líquido amniótico; el nivel plasmático de ETs se incrementó gradualmente durante el embarazo y fue significativamente alto a partir de la semana 29 y durante la labor de parto. ETs en líquido amniótico estuvieron elevadas al momento del parto y fueron significativamente mayores que en plasma. Después del parto los niveles de ET1 maternos disminuyeron gradualmente y dos días después alcanzaron el nivel de las no embarazadas (56). Las concentraciones significativamente elevadas de ET en plasma de mujeres con HIE y que retornaron a valores normales después de 48 horas del parto, parecen ser predictivas de la pronta recuperación de este vasoespasmo asociado a esta enfermedad, soportando la hipótesis de que células endoteliales tienen que ver con el desarrollo de la pre-eclampsia (57).

El efecto de Endotelina en la función plaquetaria se ha estudiado en humanos, conejos y perros. En ciertas circunstancias endotelina puede potenciar agregación

plaquetaria mediada por ADP en conejos y perros, sin embargo no produce efectos directos en la función plaquetaria humana (58, 59, 60).

Actividad de ET1 se ha detectado en algunas líneas de células cancerosas humanas (mama, páncreas, colon) en cantidad suficiente como para estimular el crecimiento, sugiriendo la posibilidad que ET1 producido por células cancerosas juegue un rol modulando el crecimiento de células estromales que rodean a las células cancerosas (4).

De lo enunciado se desprende que las posibilidades funcionales, fisiopatológicas y terapéuticas de las Endotelinas son enormes de llegar a establecer con exactitud los mecanismos de acción molecular, el metabolismo y sus enzimas; de lograr controlar a voluntad la formación y liberación de ETs o el bloqueo de su producción y liberación; estaremos a las puertas de lo que será sin duda uno de los más grandes pasos de la medicina moderna, fundamentalmente en la prevención de ciertas enfermedades y de graves complicaciones en que estos mediadores se encontrarían implicados.

Referencias Bibliográficas

1. Anggard, E.E.; Botting, R.M.; Vane, J.R.: Endothelins. *Blood Vessels*, 27: 269, 1990.
2. Lee, M.E., Bloch, K.D., Clifford, J.A., Quertemous, T.: Functional analysis of the endothelin-1 gene promoter. Evidence for an endothelial cell-specific cis-acting sequence. *J Biol Chem*, 265: 10446, 1990.
3. Grone, H.J., Lane, A., Fuchs, E.: Localization and quantification of (125I)-endothelin binding sites in human fetal and adult kidneys—relevance to renal ontogeny and pathophysiology. *Klin Wochenschr*, 68: 758, 1990.
4. Kusuvara M; Yamaguchi K; Nagasaki K; Hayaishi G; Suzuki A; Hori S; Handa S; Nakamura, Y.; Abe, K. Production of endothelin in human cancer cell lines. *Cancer-Res*; 190 Jun1;

- 50 (11); p. 3257-61.
5. Sawamura, T.; Shinmi, O.; Kishi, N.; Sugita, Y.; Yanagisawa, M.; Goto, K.; Masaki, T.; Kimura, S. Analysis of big endothelin-1 digestion by cathepsin D. *Biochem-Biophys-Res-Commun*; 1990, Oct 30; 172 (2); p. 883-9.
 6. Less W.E.; Kalinka, S.; Meech, J.; Capper, S.J.; Cook, N.D.; Kay, J. Generation of human endothelin by cathepsin E. *FEBS-Lett*; 1990 Oct 29; 273 (1-2); p. 99-102.
 7. Wu-Wong JR; Bulzik GP; Deviene EM; Oppenorth TJ. Characterization of endothelin in converting enzyme in rat lung. *Biochem-Biophys-Res-Commun*; 1990 Sep 28; 171 (3); p. 1291-6.
 8. Ohnaka K; Takayanahgi R; Yamauchi, T.; Okazaki, H.; Ohashi, M.; Umeda, F.; Nawata, H. Identification and characterization of endothelin converting activity in cultured bovine endothelial cells. *Biochem-Biophys-Res-Commun*; 1990 May 16; 168 (3); p. 1128-36.
 9. Lam, H.C.; Takahasi, K.; Ghatei, M.A.; Bloom, S.R. Presence of immunoreactive endothelin in human milk. *FEBS-Lett*; 1990, Feb 12; 261 (1); p. 184-6.
 10. Sunnergren, K.P.; Word, R.A.; Sambrook, J.F.; Macdonald, P.C.; Casey, M.L. Expression and regulation of endothelin precursor mRNA in avascular amnion. *Mol-Cell-Endocrinol*; 1990 Jan 2; 68 (1) p. R 7-14.
 11. Nakamura, T.; Kasai, K.; Emoto, T.; Banba, N.; Ishikawa, M.; Shimoda, S. Immunoreactive endothelin concentrations in maternal and fetal blood. *Life-Sci*; 1990, 46 (15); p. 1045-50.
 12. Holmquist, F.; Andersson, K.E.; Heldlund, H.; Accion of endothelin on isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Acta - Physio-Scan*; 1990, May; 139 (1); p. 113-22.
 13. Yamaji, T.; Johshita, H.; Ishibashi, M; Takaju, F.; Ohono, H.; Suzuki, N.; Matsumoto, H.; Fujino, M. Endothelin family in human plasma and cerebrospinal fluid. *J-Clin Endocrinol-Metab*; 1990, Dec.; 71 (6); p. 1611-5.
 14. Kraus, G.E.; Bucholz, R.D.; Yoon, K.W.; Kneuper, M.M.; Smith, Jr. Cerebrospinal fluid and endothelin-3 levels in normal and neurosurgical patients: a clinical study and literature review. *Surg-Neurol*; 1991, Jan; 35 (1) p. 20-9.
 15. Zamora, M.R.; O'Brien, R.F.; Rutherford, R. B.; Weil, J.V.; Serum endothelin-1, concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet*; 1990, Nov. 10; 336 (8724); p. 1144-7.
 16. Maggi, C.A.; Giuliani, S.; Patacchini, R.; Barbanti, G.; Turini, D.; Meli, E. Contractile responses of the human urinary bladder, renal pelvis and renal artery to endothelins and sarafotoxin, S6b.
 17. de Aguilera, E.M.; Irurzun, A.; Vila, J.M.; Aldasoro, M.; Galeote, M.S.; Lluchn, S. Role of endothelium and calcium channels in endothelin-induced contraction of human cerebral arteries. *Br-J-Pharmacol*; 1990, Mar; 99 (3); p. 439-40.
 18. Ohnishi-Sizaki, A.; Yamaguchi, K; Kusuhara, M; Adachi, I; Abe, K.; Kimura, S. Comparison of biological activities of endothelin-1, -2 and -3, in murine and human fibroblast cell lines. *Biochem-Biophys-Res-Commun*; 1990, Jan, 30; 166 (2); p. 608-14.
 19. Yamada, K.; Goto, A; Hui, C.; Sugimoto, T. Endogenous digitalislike factor as a stimulator of endothelin secretion from endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 1990 Oct 15; 172 (1); 178-83.
 20. Maruyama, I. Synthetic anticoagulant. Rinsho-Ketsueki; 1990, Jun; 31 (6); p. 776-81.
 21. Kokno, M; Yasunari, K; Yokokawa; Horio, T; Kanayama, Y.; Fuisawa, M; Inoue, T.; Takeda, T. Thrombin stimulates the production of immunoreactive endothelin-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Metabolism*; 1990 Octy; 39 (10); p. 1003-5.
 22. Yoshizumi, M.; Jurihara, H.; Morita, T.; Yamashita, T.; Oh-hashi, Y; Sugiyama, T.; Takaku, F.; Yanagisawa, M; Masaki, T.; Yazaki, Y. Interleukin 1 increases the production of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Biochem-Biophys-Res-Commun*; 1992, Jan 15; 166 (1); p. 234-9.
 23. Resink, T.J.; Scott-Burden, T.; Weber, E.; Buhler, F.R.; Phorbol ester promotes a sustained down-regulations of endothelin recep-

- tors and cellular responses to endothelin in human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 1990, Feb. 14; 166 (3), p. 1213-9.
24. Luscher, T.F. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension?. *Am J Hypertens*, 1190, 3 (4), p. 317-30.
 25. Suzuki, N.; Matsumoto, H.; Miyauchi, T.; et al. Endothelin-3, concentrations in human plasma: the increased concentrations in patients under going haemodialysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990, 169 (2), p. 809-15.
 26. Grone, H.J.; Lane, A. and Fuchs, E. Localization and adult kidneys-relevance to renal ontogeny and pathophysiology. *Klin-Woehenschr*, 1990, 68 (15), p. 758-67.
 27. Lovernberg, W.; Miller, R.C. Endothelin: a review of its effects and possible mechanisms of action. *Neurochem-Res*; 1990, Apr; 15 (4), p. 407-17.
 28. Rosati, C.; Jeanelos, E.; Cavalier, S.; Chabrier, P.E.; Hannaert, P.; Braquet, P.; Garay, R. Stimulatory action of endothelin-1 on Membrane Na⁺ transport in vascular smooth muscle cells in culture. *Am-J-Hypertens*; 1990, Sep; 3 (9); p. 711-3.
 29. Resink, T.J.; Scott-Burden, T.; Buhler, F.R. Activation of multiple signal transduction, pathways by endothelin in cultured human, vascular smooth muscle cells. *Eur J Biochem*; 1190, Apr. 30; 189 (2); p. 415-21.
 30. Takayanagi, R.; Hashiguchi, T.; Ohashi, M.; Nawata, H. Regional, distribution of endothelin receptor in porcine cardiovascular tissues. *Regul Pept*; 1990, Feb. 4; 27 (2); p. 247-55.
 31. Luscher, T.F.; Richard, V.; Tschudi, M.; Yang, Z.H.; Boulanger, C. Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*; 1990, Mar; 15 (3); p. 519-27.
 32. Suzuki, N.; Matsumoto, H.; Kitada, C.; Kimura, S.; Miyauchi, T.; Fujino, M.A. sandwich-type enzyme immunoassay to detect immunoreactive bio endothelin I in plasma. *J Immunol Methods*; 1990, Mar 9; 127 (2) p. 165-70.
 33. Nufiez, D.J.; Brown, M.J.; Davenport, A.P.; Neylon, C.B.; Schofield, J.P.; Wyse, R.K.; Endothelin 1 mRNA is widely expressed in porcine and human tissues. *J Clin Invest*; 1990 May; 85 *5); p. 1537-41.
 34. Resink, T.J.; Hahn, A.W.; Scott-Burden, t.; Powell, J.; Weber, E; Buhler, F.R. Inducible endothelin mRNA expression and peptide secretion in cultured human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 1990, May 16; 168 (3); p. 1303 - 10.
 35. Bath, P.M.; Mayston, S.A.; Martin, J.F. Endothelin and PDGF do not stimulate peripheral blood monocyte chemotaxis, adhesion to endothelium, and superoxide production.
 35. Bath, P.M.; Mayston, S.A.; Martin, J.F. Endothelin and PDGF do not stimulate peripheral blood monocyte chemotaxis, adhesion to endothelium, and superoxide production. *Exp Cell Res*; 1990, Apr; 187 (2); p. 339-42.
 36. Luscher, T.F. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. A new concept in hypertension?. *Am J Hypertens*; 1190, Apr; 3 (4); p. 317-30.
 37. Luscher, T.F.; Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung*; 1990; 168 Supple; p. 27 - 34.
 38. Luscher, T.F.; Yang, Z.; von Segesser, L.; Stulz, P.; Boulanger, C.; Siebenman, R.; Turina, M.; Buhler, F.R. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ-Res*; 1990, Apr; p. 1088-94.
 39. Vierhapper, H.; Wagner, O.; Nowotny, P.; Waldhausl, W. Effecto of endothelin-1 in man. *Circulation*; 1990, Apr; 81 (4); p. 1415-8.
 40. Shichiri, M.; Hirata, Y.; Ando, K.; Emori, T.; Ohta, K.; Kimoto, S.; Ogura, M.; Inoue, A.; Marumo, F. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension*; 1990, Mayo; 15 (5); p. 493-6.
 41. Kohono, M; Yasunari, L.; Murakawa, K.; Yokokawa, K.; Horio, T.; Fukui, T.; Takeda, Y. Plasma immunoreactive endothelin in essential hypertension. *Am J Med*; 1990, Jun; 88 (6), p. 614-8.

42. Takahasi, H.; Nishimura, M.; Yoshimura, M. Pathophysiology and laboratory examinations of essential hypertension a review of recent topics. *Rinsho-Byori*; 1990, Mayo; 38 *5); p. 563-7.
43. Yasuda, M; Kohono, M.; Tahara, A.; Toda I; Akioka, K.; Teragaki, M.; Oku, H.; Takeuchi, K.; Takeda, T. Circulating immunoreactive endothelin in ischemic heart disease. *Am Heart J*; 1990; Apr; p. 301-6.
44. Warrens, A.N.; Cassidy, M.J.; Takahashi, K.; Gatheh, M.A.; Bloom, S.R. Endothelin in renal failure. *Nephrol-Dial-Transplant*; 1990; 5 (6); p. 418-22.
45. Suzuki, N.; Matsumoto, H.; Goto, K.; Masaki, T.; Tsuda, M.; Fujino, M. Endothelin-3 concentrations in human plasma; the increased concentrations in patients undergoing haemodialysis. *Biochem Biophys Res Commun*; 1990, Jun 15; 169 (2); p. 809-15.
46. Zhang, W.; Sakai, N.; Yamada, H.; Nozawa, Y. Endothelin-1 induces intracellular calcium rise and inositol 1, 4, 5 - trisphosphate formation in cultured rat and human glioma cells. *Nwuri-ci-Lett*; 1990, May 4; 112 (2-3); p. 199-204.
47. Shigeno, T.; Mima, T. A new vasoconstrictor peptide, endothelin: profiles as vasoconstrictor and nuropeptide. *Cerebrovasc-Brain-Metab Rev*; 1990, Fall; 2 (3); p. 227-39.
48. Hirata, Y.; Matsunaga, T.; Ando, K.; Furukawa, t.; Tsukagoshi, H.; Marumo, F. Presence of endothelin-1-like immunoreactivity in human cerebrospinal fluid. *Biochem-Biophys-Res-Commun*; 1990 Feb 14; p. 1274-8.

INESTABILIDAD CROMOSOMICA EN NEUROFIBROMATOSIS

Dr. Ramiro López¹; Dr. Camilo Félix¹; Dr. José Ruales¹;
 Dr. Galo Cantos¹; Sr. Marcelo López²; Sr. Patricio Quiroga²;
 Srta. Ma. Eugenia Gómez²; y Prof. Dra. Lucía Regina Martelli³

Resumen

Se realizó un estudio de aberraciones cromosómica (quebras, gaps, dicéntricos, fragmentos, anillos), de tres pacientes con Neurofibromatosis y cinco controles, mediante el cultivo temporario de linfocitos y utilizando Bleomicina. El estudio citogenético, revela una inestabilidad cromosómica en los pacientes neurofibromatosos por un incremento notable de gaps, dicéntricos y fragmentos en comparación con el grupo control. Nosotros comprobamos que la Neurofibromatosis es un síndrome de inestabilidad cromosómica de acuerdo con un reporte previo de Mohamed Hafez y cols. en 1985.

Introducción

La Neurofibromatosis (NF), es una de las alteraciones más comunes producidas por herencia autosómica dominante en el hombre (1, 2) el gen dominante está localizado en la región pericentromérica del cromosoma 17 (3), que afecta a hombres y mujeres por igual.

La NF fue descrita por primera

vez en 1768 por "Mark Akenside", quien reportó el caso de un hombre de aproximadamente 60 años de edad con múltiples tumores cutáneos y subcutáneos que fueron heredados de su padre y pensaba que dichas lesiones se debían a un hipercrecimiento de glándulas subcutáneas (4). Hace más de un siglo en 1822 "Friedrich Daniel von Recklinhausen" (6 - 7) reportó dos pacientes con numeroso neurofibromas y fue el primero en notar el origen neural de este tumor por lo que hoy la enfermedad lleva su nombre. En 1918 "Thomson" demostró que éste es un desorden autosómico dominante (8). La NF se presenta con una incidencia anual de 3 a 6 por cada 10.000 nacimientos (6, 9) con una tasa de mutación de 1 por 9.000 gametos (6) por generación y con una prevalencia en la población de 1 en 2.500 - 3.300

1. Postgrado de Ciencias Médicas Biomédicas. Laboratorio de Embriología Genética. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central. Quito.
2. Ayudante del Laboratorio de Genética. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central. Quito.
3. Laboratorio de Citogenética. Facultad de Medicina. Ribeirao Preto U.S.P. Brasil

(10, 11). El sitio primario donde se expresa la mutación parece ser a nivel de las células de Schwann y la neurona (12) por lo que la NF es el desorden prototipo para el estudio de mecanismos biológicos de expresividad variable y de una elevada penetrancia (80 o/o) (13, 14).

El paciente neurofibromatoso presenta diferentes grados de alteraciones que pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer durante las diferentes etapas de la vida inclusive hasta en la tercera edad.

Hallazgos en el cuadro clínico

a) **Alteraciones cutáneas:** manchas de color "café con leche" en la piel, cara, tronco, extremidades, de más de 1,5 cm de diámetro en el adulto y menores a 0,5 cm en el niño (6, 10, 15), y neurofibromas (10) (15).

b) **Alteraciones esqueléticas:** en un 2-3 o/o de los afectados (16), displasias óseas de tibia y peroné (17), fracturas patológicas (9), pseudoartrosis, alteraciones del esfenoides, alteraciones lamboidales, macrodactilia (1) y escoliosis (18).

c) **Alteraciones del sistema nervioso central y periférico (9):** tumores cerebrales, meningocoele torácico, meningiomas infantiles, síndrome diencefálico (1) y retardo mental (19).

d) **Alteraciones endócrinas:** pubertad precoz (1, 9), desórdenes del crecimiento (9), hiperactividad (19) y nódulos de Lisch en el iris (1).

e) **Alteraciones vasculares (17, 20):** Aproximadamente el 25 o/o de los pacientes con NF desarrollan una o más complicaciones, siendo la malignización la complicación más severa (6) de un 14 al 48 o/o (21) de los pacientes. Existe una incidencia altamente marcada y una predisposición genética para desarrollar malignidad en pacientes con NF, si se encuentran en contacto con ciertos factores ambientales. Por ejemplo:

radiaciones (22, 23).

Además se sugiere que existe un aumento de la susceptibilidad en pacientes neurofibromatosos para desarrollar cáncer, al parecer mediada hormonalmente (21).

Presumiblemente, el neurofibroma puede resultar de una mutación el neurofibrosarcoma generalmente se inicia como un neurofibroma (24).

No existe un test diagnóstico para neurofibromatosis y la mutagénesis de esa enfermedad es desconocida (18).

Recientemente se ha demostrado inestabilidad cromosómica en la NF (2) y por tanto predisposición para desarrollar cáncer (22). Ultimamente se ha observado que la NF está asociada a "X" frágil (19) o con un complejo cromosómico alterado que involucra a los cromosomas 1q, 8q, 15q, con dos puntos de rotura en el 8 (25), así como también la relación entre trisomía 8, mosaicismo, leucemia granulocítica crónica y neurofibromatosis (26). Inclusive se realizan estudios de hibridación in-situ (27) aunque esto podría ser altamente circunstancial, no deja de preocupar la relación que existe entre la NF y su tendencia a producir malignidad.

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es demostrar inestabilidad cromosómica en la neurofibromatosis de acuerdo con el análisis estadístico de las frecuencias obtenidas después de la investigación citogenética detallada del material sometido al estímulo de sustancias alquilantes-radiomiméticas inductores de aberraciones cromosómicas (Bleomicina) (35).

Materiales y Métodos

a) El presente es un estudio citogenético controlado. Se incluyen 5 pacientes de sexo femenino entre 11 y 45 años de edad diagnosticados de NF en el Departamento

mento de Dermatología y Genética del Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto S.P. y 5 pacientes sanos de sexo femenino entre 10 y 46 años de edad, debiendo ellos cumplir los siguientes criterios de inclusión (28):

- No fumadores.
- No exposición a agentes químicos ni físicos.
- Clínicamente sanos a excepción del diagnóstico de NF en el grupo correspondiente.

Dos pacientes no fueron incluidos para el estudio por presentar resfriado común.

b) Para el cultivo temporario de linfocitos se procedió de acuerdo con la técnica descrita por Moorhead y cols. (29), modificada por Ferrari (30). En cada paciente se recolectó una muestra de sangre periférica por punción venosa con jeringuilla descartable y previamente heparinizada (Liquemine—Roche 5.000 U/ml). La sangre fue colocada en un tubo de ensayo estéril y mantenida en reposo por aproximadamente dos horas para sedimentación y obtención de mayor cantidad de linfocitos. Posteriormente se tomó 3 ml de plasma y se colocó 1 ml del mismo, en los frascos que contenían 10 ml de medio de cultivo compuesto por 70 o/o de medio RPMI 1640 (GIBCO, Grand Island, NY), 20 o/o de suero humano normal, 2 o/o de fitohemaglutinina y antibióticos (penicilina 100 U/200 ml y estreptomycin 0,025 U/20 ml). El medio fue incubado por un lapso de 72 horas. En dos medios de cultivo de las mismas características descritas anteriormente se añadió Bleomicina (Blenoxane — 15 mg Bristol) 2 ug/ml; se cultivó por 72 horas a 37°C 1 h 30 minutos antes de completar el período de incubación se adicionó a cada frasco 0,1 ml de solución de colchicina al 0,0016 g o/o. Se preparó la muestra para el extendido según las técnicas descritas (29, 30) y fueron preparadas las

láminas y coloreadas con solución Giemsa diluida en tampón fosfato 0,06 M, ph 6,8 (1:30) por 5 minutos.

c) El análisis se realizó en microscopio óptico (1.000 X) en metafases que presentaban cromosomas separados y sin superposición. Se estudiaron 100 metafases en cada individuo control y 200 metafases en cada paciente afectado, (50 o/o de las metafases con adición de Bleomicina).

d) El análisis comprendió: observación y diseño de los cromosomas, clasificándolos según los patrones de la conferencia de Chicago (31) y de París (32), para el estudio de aberraciones cromosómicas: quiebras, "gaps" (33, 34), cromosomas dicéntricos, cromosomas en anillo, figuras trirradiales y cuadrirradiales (31); fueron excluidas las metafases con número menor o igual a 44 cromosomas, así como las "pulverizadas".

Resultados

Se realizó comparación estadística entre los dos grupos mediante el uso de la T de student's, obteniéndose algunas diferencias significativas entre los pacientes con NF y los pacientes control. El cuadro 1 indica las diferentes alteraciones cromosómicas encontradas en los pacientes control.

Discusión y Conclusiones

La producción de quiebras cromosómicas en pacientes control, por adición de Bleomicina, es estadísticamente significativamente ($P < 0,001$), en comparación con los cultivos sin exposición a la misma; no sucede lo mismo con la producción de gaps en los cuales no encontramos una diferencia notable.

La producción de quiebras cromosómicas en pacientes con NF por adición de Bleomicina, no es estadísticamente signifi-

CUADRO No. 1
FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSOMICAS ESPONTANEAS
EN LINFOCITOS DE PACIENTES CONTROL VS PACIENTES CON NF

PACIENTES	ABERRACION POR CELULA								
	TOTAL CELULAS X	QUIEBRAS X	GAPS X	POLIPLOIDIAS X	DICENTRICOS X	FRAGMENTOS X	ANILLOS X	FIGURAS X	ENDORREDUPLIC X
CONTROL No. 5	250	0,024	0,0192	0	0	0	0	0	0
NF No. 3	300	0,125	0,154	0,011	0,011	0	0	0	0

CUADRO No. 2
ABERRACIONES CROMOSOMICAS EN LINFOCITOS DE PACIENTES
CONTROL VS PACIENTES CON NF POR ADICION DE BLEOMICINA

PACIENTES	ABERRACION POR CELULA								
	TOTAL CELULAS X	QUIEBRAS X	GAPS X	POLIPLOIDIAS X	DICENTRICOS X	FRAGMENTOS X	ANILLOS X	FIGURAS X	ENDORREDUPLIC X
CONTROL No. 5	250	0,196	0,0408	0	0,0048	0,045	0,064	0,004	0
NF No. 3	300	0,1722	0,2188	0,01	0,017	0,05	0,035	0,0443	0,0443

CUADRO No. 3
EFFECTOS DE LA BLEOMICINA PARA PRODUCIR QUIEBRAS Y GAPS
EN LINFOCITOS DE PACIENTES CONTROL

VARIABLE	MEDIA	DESV. STD.	VARIANZA	COEF. VARIACION
1 Q - B	49.0	22.1246	489.5	45.1523
2 Q - C	6.0	1.7320	3.0	28.8675
3 G - B	10.2	4.7116	22.2	46.1930
4 G - C	4.8	2.7740	7.7	57.8102

NOTA: Q = Quiebras G = Gaps
 B = Bleomicina C = Control

CUADRO No. 4
EFFECTOS DE LA BLEOMICINA PARA PRODUCIR QUIEBRAS Y GAPS
EN LINFOCITOS DE PACIENTES CON NF

VARIABLE	MEDIA	DESV. STD.	VARIANZA	COEF. VARIACION
1 Q - B	51.66	19.8578	394.333	38.4345
2 Q - C	37.66	15.9400	254.333	42.3394
3 G - B	65.66	7.3711	54.333	11.2250
4 G - C	46.33	5.6862	32.333	12.2725

ficativa en comparación con los cultivos sin Bleomicina. En relación a los gaps, la diferencia es estadísticamente significativa ($P < 0,025$). (Cuadro 2, 3 y 4; Fig. 1).

La Bleomicina induce más quiebras en pacientes neurofibromatosos en comparación con los pacientes control, pero no existe una diferencia estadísticamente significativa.

Los pacientes con NF, con adición de Bleomicina, presentan más gaps que los pacientes normales a quienes también se les adicionó Bleomicina, con una diferencia estadística muy significativa ($P < 0,005$).

A los pacientes neurofibromatosos a quienes no se les adicionó Bleomicina, presentan más gaps que los normales con Bleomicina, existiendo una diferencia estadísticamente muy significativa ($P < 0,005$), al igual que en los cultivos sin Bleomicina ($P < 0,005$).

Los pacientes con NF presentan notablemente más quiebras cromosómicas en comparación con los controles ($P < 0,005$).

La Bleomicina es un excelente radiomimético para inducir la producción

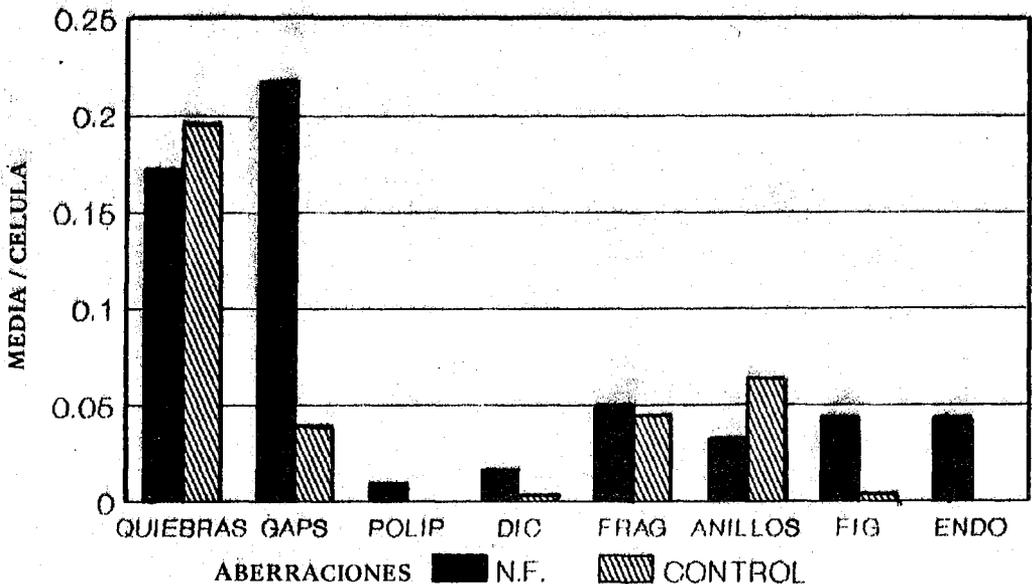
de aberraciones cromosómicas, quiebras y gaps entre pacientes controles y pacientes neurofibromatosos ($P < 0,001$ a $P < 0,025$).

Muchas condiciones son asociadas con una predisposición al cáncer, entre las cuales se incluyen una tendencia familiar hacia la malignidad, con una consistente anomalía en los cromosomas como es el caso de la NF (2). Los síndromes de inestabilidad cromosómica se han caracterizado por un aumento de la susceptibilidad a presentar aberraciones cromosómicas en presencia de sustancias mutagénicas específicas (36), lo cual ha sido comprobado según nuestros resultados utilizando Bleomicina la cual produce quiebras a nivel del ADN (37), por una acción degradativa del mismo (38).

La Bleomicina produjo un incremento notable de gaps, dicéntricos y fragmentos en pacientes NF en comparación con el grupo control.

El paciente neurofibromatoso presenta normalmente más quiebras y gaps cromosómicos in vitro que los pacientes sanos; in vivo estas aberraciones probablemente estarán alterando la estructura genética del individuo.

Figura 1.— Aberraciones cromosómicas por Bleomicina N.F. vs CONTROL



Agradecimiento

Al equipo del Laboratorio de Citogenética de FMRP-USP de una manera muy especial a la Prof. Dra. Cacilda Casartelli, Silvio Avelino dos Santos, María Lucia Machado, Rocelli Aquino, Vandersi Massaro, Fernando Mazucato, Mauricio Penha y María Helena Mamede da Costa, quienes colaboraron para la realización de este trabajo.

Referencias Bibliográficas

1. Carry, John; Bonnie J. Batty; Johnson, John *Et al.* "The Genetics Aspects of Neurofibromatosis". En: *Annals New Yorks Academy of Sciences*. 486, 45 - 46, 1986.
2. Hafez, Mohamed; Layla, Sharaf; M. Samya Abd El-Nabi and Gamal El Wehedy. "Evidence of Chromosomal inestability in Neurofibromatosis". *Cáncer* 52: 2334-2436, 1985.
3. Barker, D.; Wright E. and Nguyen K. *Et al.* "Gene for von Reeking hausen Neurofibromatosis" is in the Pericentromeric Región of Chromosome 17". *Science* 235: 1100-1102, 1987.
4. Akenside, M. "Observations on cancers" *Med Trans* 1768, 1 - 64.
5. Ober, W.B. "Mark Akenside M D (1721-1770) physician and philosophic poet". *New York State Journal Medical* 60: 3166, 1968.
6. Robert, J.M.; Trouillas, P. and Martini, L. "La Moladie de Recklinghausen Une estude Genetique et clinico-Patologique a propos de 67 genealogies". *Journal de Genetique Humaine* 23: 231-233, 1975 (Suppl.)
7. Von Recklinghausen, F.D. "Uber die multiplen fibrome der Haut und ihere. BezieHunzu den multiplen neuromen". Berlin, 1882.
8. Thomson, A. "On Neuroma and Neurofibromatosis". *Edimburg Turn Bull and Spears*, 1990.
9. Seashore, Margretta. "Neurofibromatosis: Clinical and Genetics features". *Connecticut Medicine*. 51 (4): 212-213, 1987.
10. Rock, A. *Test Book of Dermatology*. London, Ed. Blackwell Scientific Publications, 107-109, 1979.
11. Crowe, F.W.; Schull, W.J.; and Neel J.V. *A Clinical Pathological and Genetics Study of Multiple Neurofibromatosis*. Illinois, Chas Thomas Springfield Illinois, 1956.
12. The Lancet (Editorial). "Genetic Markers for Neurofibromatosis" *The Lancet* 719-720, 1988.
13. Sergeyev, A.S. "On the mutation rate of Neurofibromatosis". *Human Genetics* 28: 129-138, 1979.
14. Sergeyev, A.S. "On the mutation rate of Neurofibromatosis". *Human Genetics* 28: 129-138, 1975.
15. Riccardi, Vicente and Derrich, W. Elder. "Multiple Citogenetic Aberrations in Neurofibrosarcomas complicating Neurofibromatosis" *Cancer Genetics and Cytogenetics* 23: 199:209, 1986.
16. Riccardi, Vicent. "Medical Progress von Recklinghausen neurofibromatosis". *New England Journal Medical* 305: 1617-1631, 1981.
17. Ricardi, Vicent. "Neurofibromatosis: Clinical Heterogeneity". *Current Problems in Cancer* 7: 1 - 35, 1982.
18. Huson, S.M.; Meredith, A.L.; Sarfarazi M. *Et al.* "Linkage analysis of peripheral neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease) and chromosome 19 markers linked to myotonic distrophy". *Journal of Medical Genetics* 23: 55-57, 1986.
19. Mitchell, Joyce; Wray, Jane and Karen, Michalski. "Brief Clinical Report: Neurofibromatosis and Fragile-x syndrome in the Same Patient". *American Journal of Medical Genetics* 22: 571-575, 1985.
20. Dunn, David. "Neurofibromatosis in Childhood" *Current Problems in Pediatrics*. 17 (8): 451-496, 1987.
21. Bader, Judith. "Neurofibromatosis and Cancer" *Annals New York Academy of Sciences* 486: 57 - 65, 1986.
22. Hafez, Mohamed; Samya Abd El-nabi; Gamal El-Wehedy; and Yossef Al-Tonbary. "Enhanced responce to the induction of Sister Chromatid Exchange by Gamma Radiation in Neuro-

- fibromatosis" *Cancer* 57: 1937-1940, 1986.
23. Ducatman, B.S. and B.W. Scheithauer. "Post-irradiation Neurofibrosarcoma". *Cancer* 51: 1028-1033, 1983.
 24. Knudson, Jr Alfred. "A Geneticist's View of Neurofibromatosis" *Advances in Neurology* 29: 237-242, 1981.
 25. Dichl, S.R.; Bochnka, M.; Collins, F.S. *Et al.* "Linkage analysis of peripheral Neurofibromatosis to DNA markers on Chromosome 8". *Journal Medical Genetics* 24 (9): 532-534, 1987.
 26. Palmer, C.G.; Provisor, A.J.; Weaver, D.D. *et al.* "Juvenile Chronic granulocytic leukemia in patient with trisomy 8, Neurofibromatosis and prolonged Epstein-Barr virus infection". *Journal Pediatrics* 102: 88-892, 1983.
 27. Duncan, Alessandra; Michael, Partington and Dushan Soudek. "Neurofibromatosis in a man with a Ring 22 in-situ Híbridization Studies". *Cancer Genetics and Citogenetics* 25: 169-174, 1987.
 28. Martelli, Lucia. "Estudio Clínico e Citogenético de Pacientes con Síndrome de Gorlin". Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto USP 1986, pp. 16. Tese de Mestrado.
 29. Moorhead, P.S.; Nowell, P.C.; Mellman, W.J. *et al.* "Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood". *Experimental Cell Research* 20: 613-616, 1960.
 30. Ferrari, Íris. "Estudio de Alteracoes cromosomicas em Pacientes portadores de anomalias físicas múltiples e retardo mental". Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto USP, 1968, Tese de Doutorado.
 31. Chicago Conference. "Standardization in Human cytogenetics" *Birth Defects*. Original Article Series New York 2(20), 1966.
 32. Paris Conference. "Standardization in human cytogenetics" *Birth Defects*. Original Article Series New York 8, 1972.
 33. Savage, J.R.K. "Clasification and relationships of induced chromosomal structural changes". *Journal of Medical Genetics* 12: 103-122, 1975.
 34. ISCN, "An International System for Human Cytogenetic Nomenclature". *Cytogenetic cell Genetics*, 66 - 69, 1985.
 35. Iijima, K.; Morimoto, K.; Koizumi, A.; *et al.* "Bleomycin-induced chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in Down lymphocyte cultures". *Human Genetics* 66: 57-61, 1984.
 36. Gebhart, E.; Schinzel, M.; and Ruprecht, K.W. "Cytogenetic Studies using various clastogens in two patients with Werner syndrome and control individuals". *Human Genetics* 70: 324-327, 1985.
 37. Berry, D.E.; Chang, L.H.; and Hecht, S.M. "DNA damage and growth inhibition in cultured human cells by bleomycin congeners". *Biochemistry* 24: 3207-3214, 1985.
 38. Fisher, L.M.; Juroda, R.; and Sakai, T.T. "Interaction of Belomycin A2 with DNA". *Biochemistry* 24: 3199-3208, 1985.

"PARAMETROS HEMORREOLOGICOS: REPRODUCTIBILIDAD EN LA DOCENCIA PRACTICA DE FISIOLOGIA HUMANA"

Dra. Grace Blanco; Srta. Ivonne Proaño; Sr. Juan Carlos Paz;
Dr. Estuardo Pazmiño Yáñez; Dr. Gilberto González;
Dr. Walter de la Torre

Resumen:

Este estudio pretendió determinar la reproductibilidad de los resultados de los parámetros hemorreológicos; hematocrito (HMT) y velocidad de eritrosedimentación (VES), aplicando técnicas convencionales en la docencia práctica de fisiología humana. Se incluyen 75 sujetos de 18 a 24 años: 43 hombres (H) y 32 mujeres (M), con índice de masa corporal (IMC) de 20 a 23. En sangre venosa se analizó el HMT (Wintrobe: o/o) y VES (Westergreen: mm) de acuerdo a la procedencia geográfica: 2820 m/snm (GRUPO A: 30 H, 21 M) y 2465 m/snm (GRUPO B: 13 H, 11 M). El HMT fue superior en H: A (50 ± 5 vs. 45 ± 5 ; $p = 0.01$) y B (51 ± 4 vs. 46 ± 3 ; $p = 0.03$); mientras que la VES fue superior pero no significativa, en M: A ($4.1 \pm$ vs. 2.6 ± 2) y B (4.8 ± 3 vs. 3 ± 2). El HMT y VES fueron similares ($p = ns$) entre H y entre M del grupo A vs. B. Por otro lado, el coeficiente de variación (CV) interdieta ($n = 75$) del HMT y VES, estuvo entre el 7 al 15 o/o. Se corroboran las variaciones fisiológicas del HMT y VES, y además de acuerdo al CV; se demuestra una excelente reproductibilidad de las técnicas aplicadas en la docencia práctica de la fisiología humana.

Introducción

Factores fisiológicos como la edad, sexo, peso corporal y altitud geográfica, se han descrito como determinantes de las variaciones de conocidos parámetros hemorreológicos: hematocrito (HMT), velocidad de eritrosedimentación (VES) (1 - 3). Así por ejemplo, el HMT y VES tienden a ser superiores en sujetos adultos, por otro lado en los hom-

bres (H) el HMT tiende a ser superior que en mujeres (M), mientras que la VES es superior en M (1, 2, 4, 5). La altitud geográfica es un factor ampliamente conocido como determinante del HMT. En este sentido, se conoce que sobre los 2.000 m/ sobre el nivel del mar (SNM), la presión barométrica del aire atmosférico disminuye progresivamente, y con

ello la presión parcial del oxígeno (PO_2) inspirado (PO_{2i}). En la exposición aguda, la curva de afinidad de la hemoglobina por el O_2 y la tasa de producción renal de eritropoyetina incrementan, como mecanismos compensadores a la hipercapnea, hiperventilación e hipoxemia, y el acúmulo de 2 - 3 difosfoglicerato en el eritrocito (1-4, 6, 7). En la exposición crónica, la población eritrocitaria circulante y la concentración de hemoglobina dependerán de la capacidad funcional de las células para transportar y liberar O_2 a nivel tisular, especialmente dependiendo de la acumulación eritrocitaria de 2-3 DFG (2, 3, 7).

Es así como se ha explicado que, las mayores concentraciones del HMT en función de la altitud geográfica, representan mecanismos compensatorios de adaptación crónica. Por ejemplo, se ha descrito en Argentina un HMT del 52.2, 48.5, 44.5 y 43 o/o para sujetos residentes a 4000, 3000 y 2750 y 2000 m/snm, respectivamente (6). De un estudio comparativo realizado por diversos autores en las ciudades de Guayaquil, Quito, Barranquilla y La Paz, se desprende que existe un incremento del 2 o/o del HMT por cada 1000 m de latitud geográfica (8). Por otro lado, la valoración del HMT y VES por técnicas manuales y semiautomáticas, tienen un amplio margen de confiabilidad y no superan el 10 - 15 o/o (9 - 11); lo cual permite una excelente reproductibilidad y confiabilidad de los resultados, si parámetros rigurosos de metodología y control de calidad son aplicados.

Con estos antecedentes, nos propusimos evaluar la reproductibilidad de los resultados del HMT y VES, obtenidos con técnicas manuales y tradicionales; y realizados por los estudiantes de Medicina durante la docencia práctica de la Fisiología humana.

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio al azar y voluntariamente 75 sujetos: 43 hom-

bres (H) y 32 mujeres (M), de una población total de 450 estudiantes de Medicina de ambos sexos. La edad fluctuó entre los 18 a 24 años, y por anamnesis se descartó antecedentes previos o actuales de trastornos hematólogicos.

En condiciones preprandiales de al menos 2 o más horas, se determinó el peso y la talla con instrumentos calibrados; y se calculó el índice de masa corporal peso (kg) / talla² (m) (12). Además, en una muestra de sangre venosa se procedió a analizar en HMT y VES con técnicas manuales semiautomatizadas. Para el HMT se utilizó la técnica de Wintrobe con centrifugado a 1.500 rpm durante 15 minutos (Centrífuga Dynac, Becton Dicson Comp.); y para la VES, se aplicó la técnica de Westergreen, con lectura a la primera hora (9 - 11). Para analizar los resultados, se distribuyó a los 75 sujetos en dos grupos de acuerdo a su procedencia geográfica: aquellos nacidos y residentes en la ciudad de Quito a 2820 m/snm (GRUPO A): 30 H, 21 M; y aquellos procedentes de regiones geográficas de 2465 m/snm pero residentes en Quito por más de 2 años (GRUPO B): 13 H, 11M. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba de Student-t-Test (SPS-2) y tomando nivel significativo valores de p inferiores a 0.05 (13). El nivel de reproductibilidad de las técnicas aplicadas, se calculó en 75 determinaciones simultáneas de HMT y VES por medio de la fórmula: desviación estandar/ media aritmética x 100 (13, 14).

Resultados

La edad fue similar entre H y M del grupo A vs B ($p = ns$) (Tabla I); de igual forma el IMC también fue similar entre sexos en el grupo total: 21 ± 2 (H) vs. 22 ± 2 (M) ($p = ns$), sin que se encontrara sujetos con obesidad (IMC superior a 26) o desnutrición (IMC inferior a 18). El HMT fue estadísticamente superior en H, tanto en el grupo A como B; mientras que entre los H y entre las M del grupo A vs B, no fue diferente ($p = ns$).

(Tabla II). Por otro lado, la VES fue superior en M en el grupo A y B, pero estadísticamente no significativa; así mismo entre H y entre M del grupo A y B, la VES fue similar ($p = ns$) (Tabla III).

En figura 1, se presenta la comparación de los resultados del HMT obtenidos en el presente estudio (2810 m/snm) con los de referencia internacional: 47 o/o en H y 42 o/o en M (13, 14). El CV interanálisis para 75 determinaciones simultáneas de HMT y VES, fue del 7 al 11 o/o para la VES y del 8 al 15 o/o para el HMT. En la figura 2, se representan los valores obtenidos del CV en el presente estudio con los valores de referencia internacional, para técnicas semi-automáticas (9 - 11).

Discusión

En el presente estudio, se valora la reproductibilidad de los resultados de HMT y VES, aplicando técnicas semiautomáticas estandarizadas y realizadas por los estudiantes de medicina durante la docencia práctica de la Fisiología Humana.

En primer lugar, cabe destacar que la población de estudio ($n = 75$) fue escogida al azar de una población total de 450 estudiantes de medicina de ambos sexos; resultando ser sujetos adultos jóvenes (18 - 24 años), aparentemente sanos, sin antecedentes de trastornos hematológicos; y con normo peso ($IMC: 21.5 \pm 2$). En segundo lugar, la técnica de Wintrobe para el HMT y la técnica de Westergreen para la VES, son técnicas metodológicas manuales— semi-automáticas, ampliamente estandarizadas y que progresivamente están en desuso debido al amplio margen de variabilidad (1, 3, 9-11). Sin embargo, la aplicación de una metodología rigurosa de control de calidad puede permitir una reproductibilidad aceptable entre el 8 al 10 o/o (9 - 11).

Bajo estas condiciones los resultados demuestran que el HMT es significati-

vamente superior en H; mientras que la VES es superior en M aunque no estadísticamente diferente. (Tabla II, III). Estas diferencias entre sexos para el HMT y VES han sido previamente descritas, y son tomadas en cuenta rutinariamente en la práctica clínica (1 - 4).

Por otro lado los valores de HMT obtenidos en la ciudad de Quito (2820 m/snm) son superiores en H (50 o/o) y en M (45.5 o/o) en relación a los valores de referencia internacional: 47 y 42 o/o, respectivamente (figura 1) (1, 3, 4).

De igual forma, estos resultados también son concordantes con otros estudios que analizan el factor de altitud geográfica, tanto a nivel de nuestro país como a nivel internacional (6, 8, 15). En definitiva, se corrobora las variaciones de los parámetros hemorreológicos en función de la altitud; tomando en cuenta que además en nuestro estudio se valoró la influencia de la adaptación crónica en sujetos provenientes de poblaciones a 2465 m/snm (GRUPO B) y que residían entre 2 a 4 años en la ciudad de Quito a 2820 m/snm; observándose que tanto el HMT como la VES fueron similares entre H y entre M del grupo B vs. A (nacidos y residentes en Quito) (Tabla II, III). Cuando se analizó en términos de control de calidad, las determinaciones realizadas, se observó que el CV interanálisis para 75 determinaciones simultáneas de HMT y VES; no superó el 15 o/o para el primero y el 11 o/o para el segundo. Esta variabilidad se encuentra dentro del margen aceptable para técnicas manuales—semiautomáticas (Figura 2) (9 - 11).

Conclusión

El presente estudio realizado en sujetos adultos jóvenes de ambos sexos, aparentemente sanos y con normopeso, confirman las diferencias entre sexos establecidos para el HMT y VES; así como las variaciones de los parámetros hemorreológicos en función de la altitud geográfica. Además, y tomando en cuenta que el CV interanálisis se

Tabla 1.— Edad por región geográfica y sexo

	n	\bar{x}	DE
Grupo A (1920 m)			
H	30	19.7	3 (ns)
M	31	19.9	1
Grupo B (2460 m)			
H	13	21	1.7 (ns)
M	11	20.5	0.9

Edad de H y M en grupo A vs B (p = ns)

Tabla 2.— HMT (o / o)

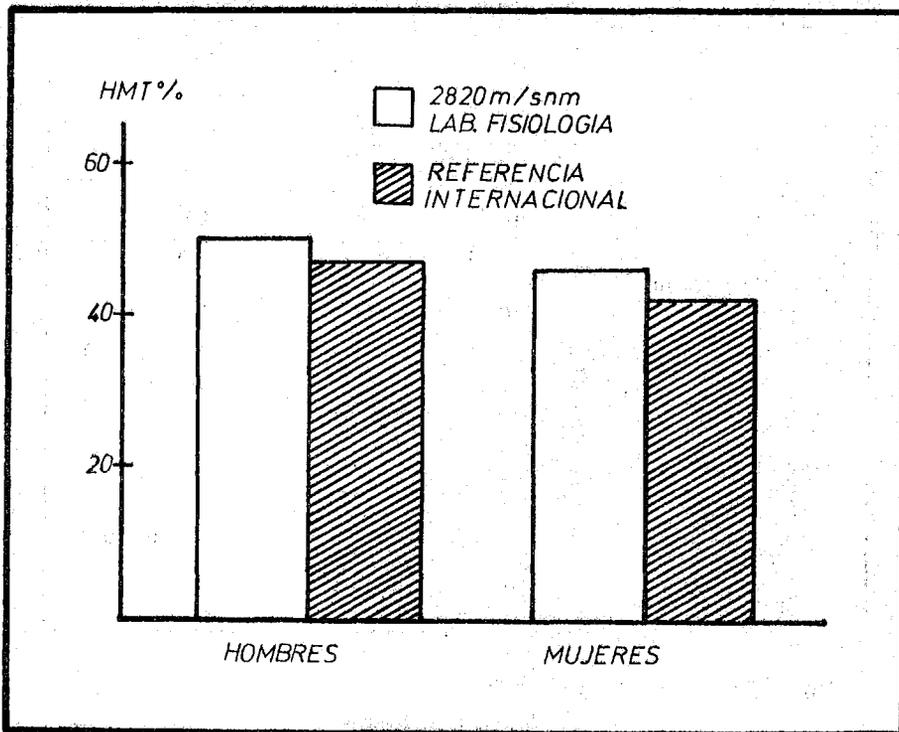
	n	\bar{x}	DE
Grupo A (2920 m)			
H	30	50.6 ±	5 (0.001)
M	21	45 ±	5
Grupo B (2460 m)			
H	13	51.7 ±	4 (0.003)
M	46	46 ±	3.7

Hombres: A vs B y mujeres A vs B (ns)

Tabla 3.- VES (mm / h)		
Grupo A (2920 m)		
	X	DE
Hombres (n = 30)	2.6 ±	2
Mujeres (n = 21)	4.1 ±	4
(p = ns)		
Grupo B (2460 m)		
	X	DE
Hombres (n = 13)	3.0 ±	2.6
Mujeres (n = 11)	4.8 b ±	3.3
(p = ns)		

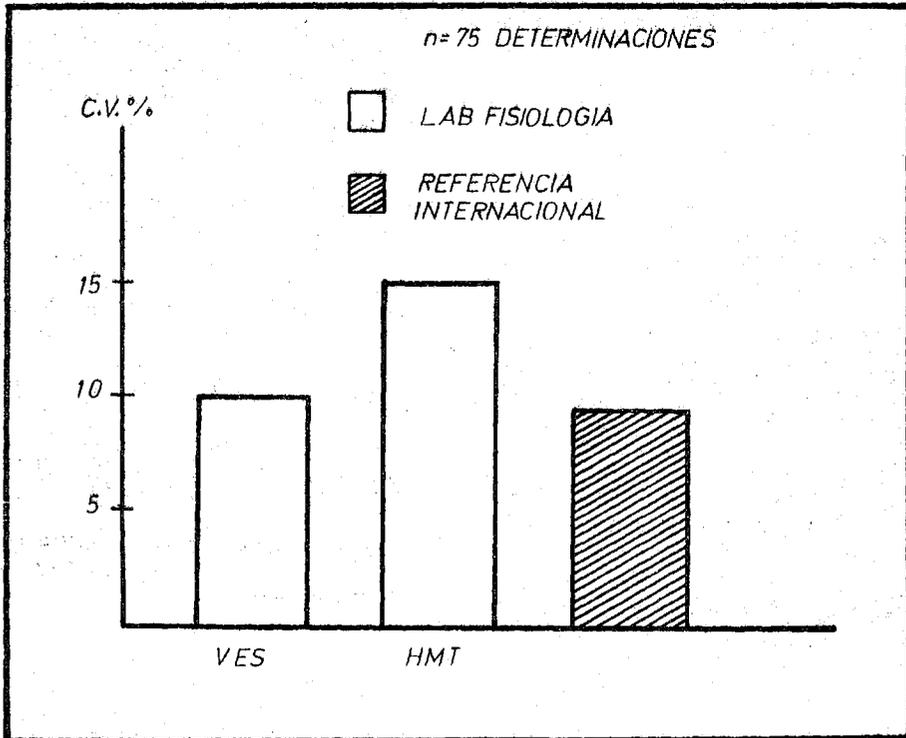
Hombres: A vs B y mujeres A vs B (p = ns)

FIGURA 1: HMT.



REF: 1,4

FIGURA 2
REPRODUCTIBILIDAD DE TECNICAS SEMIAUTOMATICAS



REF: 9,10,11

mantuvo dentro de los márgenes aceptables para las técnicas aplicadas, podemos intuir, que se produjo una excelente reproductibilidad de los resultados; así como eficiencia en los objetivos docentes propuestos en la práctica de la Fisiología humana.

Finalmente, creemos que estudios de esta naturaleza, aportan datos concretos para valorar la eficiencia del contenido y metodología curricular aplicada, en la docencia práctica de los estudiantes de medicina a nivel de ciencias básicas (16).

Agradecimiento

A los señores estudiantes de Medicina: Fabián Bonilla, David Morán, Gustavo Grandá y Hugo Garzón; por su colaboración en la ejecución del estudio. Al Comité

Científico del III Congreso Latinoamericano de Estudiantes de Medicina por haber aceptado el trabajo para su presentación en el evento realizado en Manizales, Colombia en 1991.

Referencias bibliográficas

1. Weskler, B. and Moore, A.: Hematology. *Cecil Essential of Medicine*. WB Saunders Company (ed), Washington (second ed.), 341-393, 1990.
2. Espinos, D. y Alvarez, J.: Fisiología de la Serie Eritrocítica y Clasificación Etiopatogénica de las Anemias. *Medicine*, 511-516, 1988.
3. Gyston, A.: *Tratado de Fisiología Médica*, 7ma. edición, 67-76, 1988.
4. Blood Volume. Geigy Scientific Tables, (3). Centre C, ed Switzerland, 65-67, 1986.

5. Sox, H. Lmang, J.: The Erythrocyte Sedimentation Rate. *Amer Inter Med.* 104: 515-523, 1986.
6. Karazawa, E. Jamra, J.: Parámetros hematológicos normais. *Rev. Saúde pública.* S. Paulo, 23 (1): 58-66, 1989.
7. Espinos, D. y Alvarez, J.: Fisiopatología Eritrocítica. *Medicine*, 658-665, 1988.
8. Cañizares, C. Páez, J. y cols.: Revisión Estadística sobre índices de hemoglobina y hematocrito en Quito a 2830 metros sobre el nivel del mar. *Rev. Médica*, 1: 17-23, 1988.
9. Vives, J.: Valor del hematocrito e índices eritrocitarios. *Manual de técnicas de laboratorio en Hematología*, (Barcelona - España), 107-120, 1988.
10. Joe, J. Labal, F. Jou, C. y Vives, J.: Evaluación del primer programa de control de calidad externo en Hematología (PCCEH) de la AEHH. *Sangre*, 34: 14-23, 1988.
11. Fernández, M. Fernández, P. Viloria, A. y cols.: Valoración de un sistema alternativo totalmente automatizado para determinación de velocidad de eritrosedimentación. *Sangre*, 34: 4-9, 1989.
12. Assessment of Protein-Calorie Nutritional Status. *Manual of Nutritional Therapeutics*, Alpers DH, Cluse RE, Stenson WF, ed Little, Brown and Company; Boston - USA (second ed.), 151-78, 1989.
13. Mau, J.: A Statistical Assessment of Clinical Equivalence. *Statistics in Medicine*, 7: 1267-1277, 1988.
14. *Statistics*, Norman G. and Streiner D, ed. B.C. Decher Inc. Toronto Philadelphia, 1986.
15. Weilbauer, F. Cevallos, F. Sghirla, J. y Jácome D.: Determinación de valores normales en Hematocrito, Leucocitos y fórmula leucocitaria para la Sierra y Costa del Ecuador. *Educación Médica Continuada*, 16-26, 1986.
16. Carreras, J.: Formación de los Profesionales de la Salud y Objetivos Docentes. *Jano*, 659 H: 211-15, 1985.

**MINILAPAROTOMIA SIMPLIFICADA
C.O.F. (ECUADOR)
1989 - 1990**

Dr. Leopoldo Tinoco M¹; Dr. Patricio Vásquez M.²;
Dra. Sonia Carrillo S.³; Sr. Nelson Batallas T.⁴

Resumen

En este Trabajo se consideran las etapas de la Minilaparotomía Simplificada para demostrar la facilidad y sencillez de su ejecución.

Se estudiaron 307 pacientes que fueron sometidas a Minilaparotomía Simplificada como Anticoncepción quirúrgica voluntaria comprobándose que ésta técnica quirúrgica es sencilla, rápida y que una vez utilizada da óptimos resultados, no se presentaron complicaciones de importancia en ningún caso.

En atención a lo expuesto se recomienda la aplicación de ésta intervención para los casos similares, como método quirúrgico permanente en planificación familiar.

Introducción

La esterilización voluntaria femenina, es el método anticonceptivo electivo más realizado en el mundo, alrededor de 95'000.000 de mujeres dependen de él para controlar su fecundidad, (18). En el Ecuador el 13 o/o de las que planifican tienen preferencia por este método (1).

Han transcurrido más de 100 años desde que LUNGREN (1880) realizó el primer procedimiento de esterilización tubárica (9), y, medio siglo para que ésta intervención quirúrgica comúnmente discutida y

debatida, fuere utilizada para propósitos anticonceptivos (12).

Durante esta etapa se han descrito innumerables métodos quirúrgicos para la esterilización de las mujeres, incluyendo la ligadura simple (LUNGREN) (9), más aplastamiento (Madlener), (13), sección y cruzamiento (Savulesco) (10); sección y ocultamiento (IRVING), (6), más resección (POMEROY) (9), resección y ocultamiento (UCHIDA) (2), procedimientos laparoscópicos incluyendo cauterización, etc.

Nosotros en este trabajo consideramos las etapas del método para demos-

-
1. Gineco-Obstetra
 2. Anestesiólogo
 3. Gineco-Obstetra
 4. Ayudante de Cirugía

trar la facilidad y la sencillez en su ejecución. Estas etapas, como conocemos y que las describiremos más adelante son (18-21).

1. El acceso a las trompas de Falopio;
2. Identificación y sección de las trompas
3. Síntesis de la pared.

En el C.O.F., servicio reciente de esterilización femenina voluntaria, se viene realizando minilaparotomía simplificada, cada vez con mayor solvencia y seguridad empleando tiempos que van desde 3 hasta 12 minutos (promedio a 5 minutos), permitiendo el uso de anestesia así mismo de corta duración (anestesia general sin intubación) eliminando de esta forma el dolor y el reflejo de retiro, (campo operatorio móvil) (19); que con relativa frecuencia aquejan usuarias que se les administra anestesia local.

Material y Métodos

El presente estudio se lo realizó en el C.O.F., durante el período comprendido entre enero de 1989 a junio de 1990 en pacientes referidas a dicho centro con diagnóstico de multiparidad y por razones médicas (patológicas asociadas) para ser sometidas a minilaparotomía simplificada como método anticonceptivo electivo.

A todas las usuarias se les sometió a condiciones de seguridad exigidas en la Anticoncepción quirúrgica voluntaria, siguiendo estrictamente las normas de procedimientos (pre, inter y post quirúrgico) (19 - 21).

En este método se llevó a cabo los siguientes pasos:

1. Técnica quirúrgica de Intervalo.
 - 1.1. Incisión.
 - 1.1.1. Suprapúbica transversal de 2 cm (4, 6, 11, 13), que compromete piel y tejido celular subcutáneo.
 - 1.1.2. Se realiza un ojal de 1/2 cm (bisturí No. 11 ó 15) en las hojas de la apo-neurosis, que se la amplía lateralmen-

te con la punta de una pinza Kelly.

- 1.1.3. Separación digital cuidadosa de los músculos rectos a nivel de la línea alba.
- 1.1.4. Separación digital de la grasa preperitoneal e identificación del peritóneo traccionándolo.
- 1.1.5. Mantenimiento la tracción anterior, se realiza la apertura del peritóneo con la punta roma de la pinza Kelly que luego se la retira abierta; se aprovecha este paso para introducir el dedo índice de la mano izquierda hacia la cavidad abdominal.
- 1.2. Identificación y Obstrucción de las Trompas
 - 1.2.1. Localización del útero con el dedo índice de la mano izquierda. Si el útero está en retroverso es necesario llevarlo hacia delante mediante maniobra digital o con la ayuda de una pinza Babcock si se dificulta.
 - 1.2.2. Luego se desliza el dedo índice hasta encontrar el anexo derecho, al que se lo toma en su tercio medio, con el dedo índice flexionado en forma de gancho.
 - 1.2.3. Con la mano derecha se introduce la pinza Allis (o Babcock) por el borde extenso del dedo índice izquierdo flexionado, en el que se encuentra el anexo al que se lo pinza.
 - 1.2.4. Se retira el dedo índice izquierdo, luego el ayudante introduce los separadores de Farabeau deprimiendo la pared abdominal.
 - 1.2.5. El cirujano tracciona ligeramente el anexo, visualizando las estructuras del mismo (inclusive el ovario).
 - 1.2.6. A la trompa se la identifica por su vascularización y su coloración violácea, este momento se la toma con una pinza anatómica y se la desliza ayudado con una Allis hasta encontrar la fimbria.
 - 1.2.7. En el sitio menos vascularizado del

mesosalpinx se realiza la oclusión tubárica mediante la técnica de Pomeroy con catgut crómico 1, al que se lo separa.

1.2.8. Se verifica una correcta hemostasia, se corta el reparo y se retiran los separadores, en este momento se tiene cuidado de seguir con el dedo índice izquierdo, la trayectoria de la trompa para no perderse de la abertura peritoneal.

1.2.9. El mismo procedimiento se lo hace al lado izquierdo.

1.3. Síntesis

Se obvia el cierre del peritóneo parietal por ser una abertura mínima y debido a que se produce una obliteración mecánica del mismo peritóneo y de los tejidos vecinos (grasa preperitoneal).

1.3.1. Sutura de aponeurosis mediante un punto en X, con cargut crónico 1.

1.3.2. Sutura de piel mediante un punto de Donati en la mitad de la herida.

2. Técnica Quirúrgica Post Parto

En este método se siguen los pasos descritos anteriormente, exceptuando:

1. La incisión en este caso se la efectúa a nivel infra umbilical.

2. Por estar aumentado de tamaño el útero es necesario realizar maniobras externas del mismo, para ubicar las trompas de Falopio.

Análisis y Resultados

1. Número de casos

Total de casos realizados 307

El procedimiento de minilaparotomía en nuestro servicio se ha ido incrementando.

2. Procedencia

Urbana	218	71,00 o/o
Rural	89	29,00 o/o

En este cuadro hay que anotar un número apreciable de usuarias del área rural (89), ya que el acceso y promoción en esta área es muy difícil; no sólo en programas de planificación familiar sino en general en la prestación de salud (20).

3. Grupo de edad

Edad		
20 - 24	5	1.56 o/o
25 - 29	68	22.14 o/o
30 - 34	114	37.13 o/o
35 - 39	94	30.61 o/o
40	26	8.46 o/o

Este procedimiento quirúrgico fue realizado preferentemente en pacientes comprendidas entre los 30 y 39 años, resultados similares a los de la región (8).

4. Número de hijos vivos

No. de hijos	No. de madres	o/o
1	2	0.65 o/o
2	52	16.93 o/o
3	107	34.85 o/o
4	74	24.10 o/o
5	34	11.10 o/o
6	14	4.56 o/o
7	24	7.81 o/o

El mayor porcentaje de madres que fueron sometidas a SIMILAP comprenden entre 3 a 4 hijos; notamos un número de demanda baja para aquellas madres que tienen menos hijos.

5. Paridad

Primigesta	2	0.65 o/o
Multigestas	233	75.90 o/o
Gran multiparas	7	23.45 o/o

La mayor tasa de valores de paridad en el estudio fue para las pacientes multiparas, 75.9 o/o, seguida de las gran multi-

paras de 23.45 o/o.

6. Tiempo de Intervención

Post- parto	88	28.67 o/o
Intervalo	219	71.33 o/o

El porcentaje más alto lo constituyen las mujeres en tiempo de intervalo, con 71.33 o/o.

7. Patología Asociada

Aneurisma		Art.
Cerebral Media	1	0.32 o/o
Neoplasia Mamaria	1	0.32 o/o
Cardiopatía	1	0.32 o/o
Prolapso		Genital
Incompleto	3	0.97 o/o
Patología psiquiátrica	3	0.97 o/o

Por ser un método simple y de corto tiempo de intervención y de uso anestésico, se empleó en pacientes con riesgo

mayor como se ilustra en el cuadro (19-22).

8. Complicaciones

Equimosis de herida	1	0.32 o/o
Infección local	2	0.65 o/o
Laceración de Mesosalpinx	1	0.32 o/o
TOTAL	4	1.29 o/o

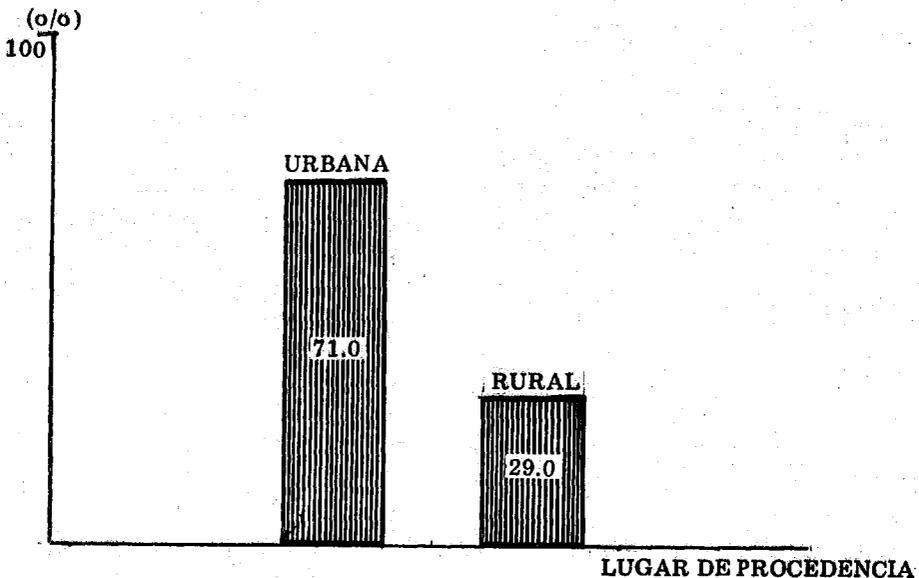
La infección local de la herida es la complicación que se evidenció en mayor porcentaje, 0.65 o/o, desde luego porcentaje bajo (14-21).

9. Tipo de anestesia

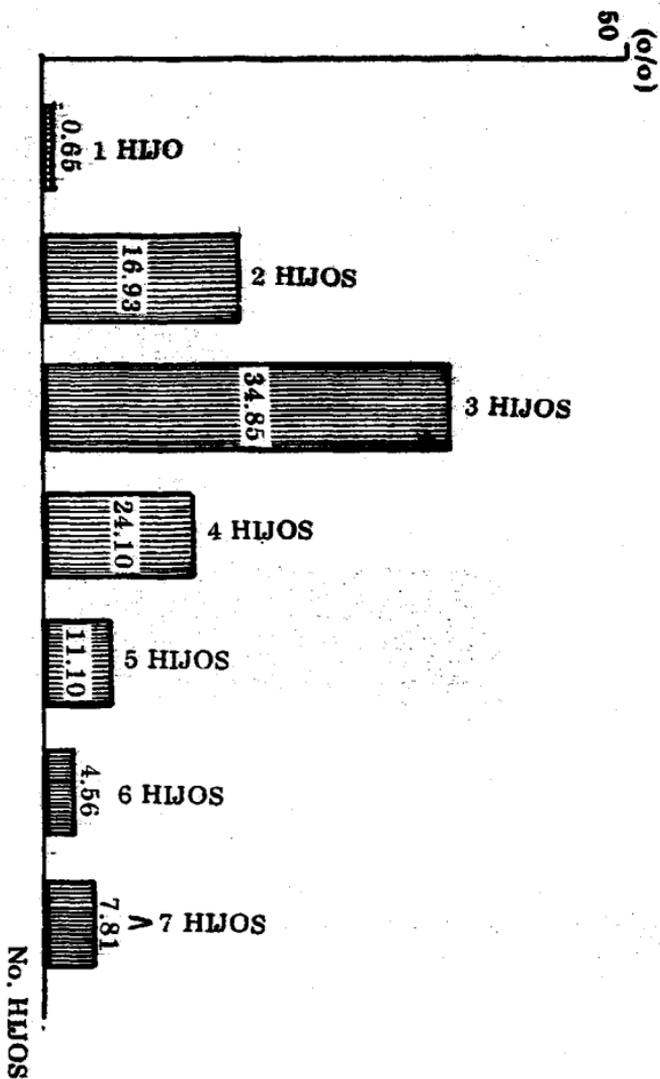
General sin intubación	303	98.69 o/o
General con intubación	1	0.32 o/o
Regional	3	0.99 o/o

El mayor porcentaje fue utilizado la anestesia general sin intubación; los demás casos se los realizó cuando existía una patología asociada.

LUGAR DE PROCEDENCIA

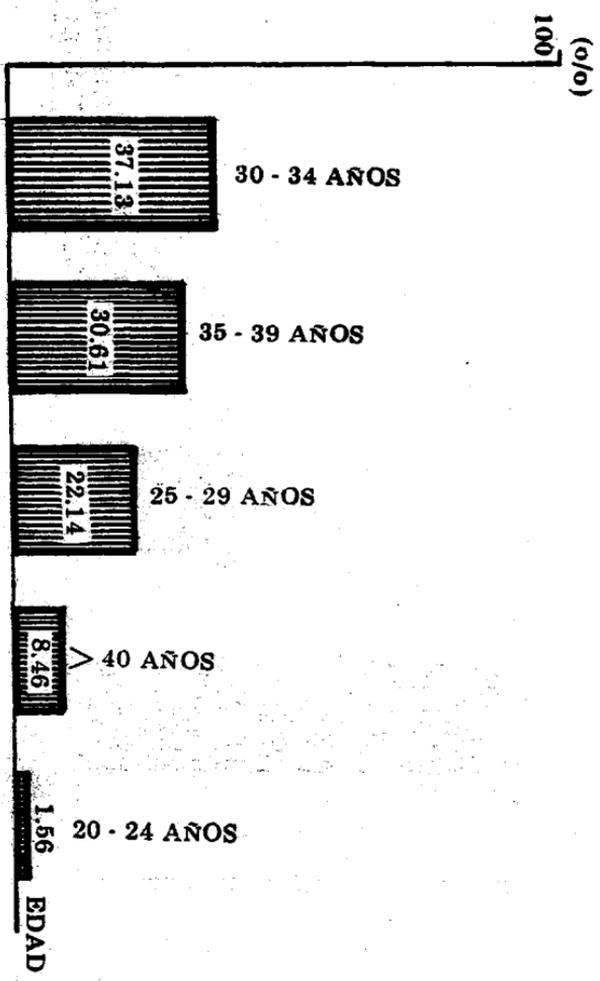


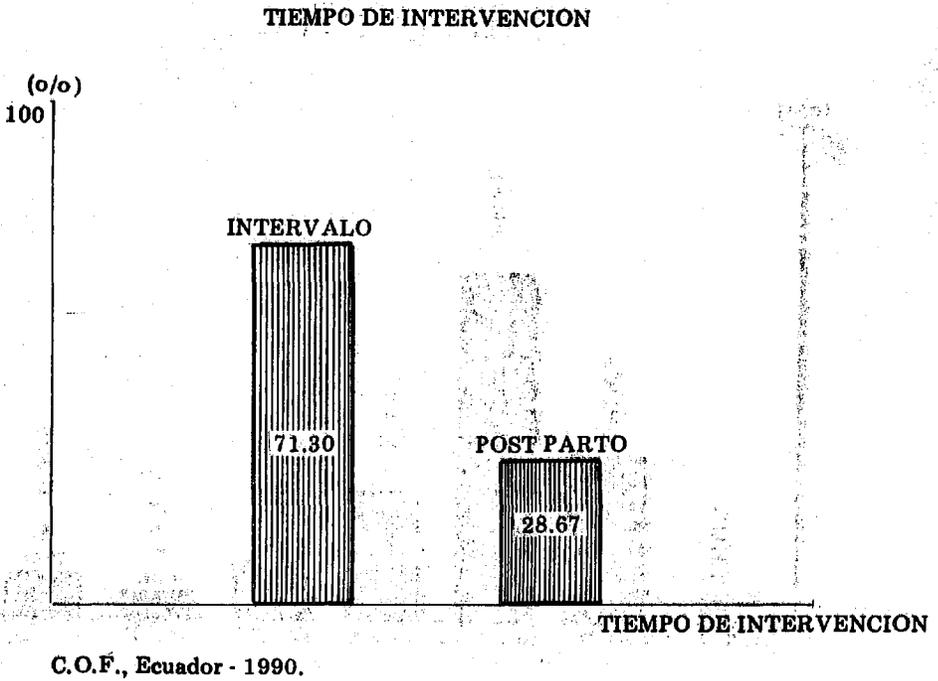
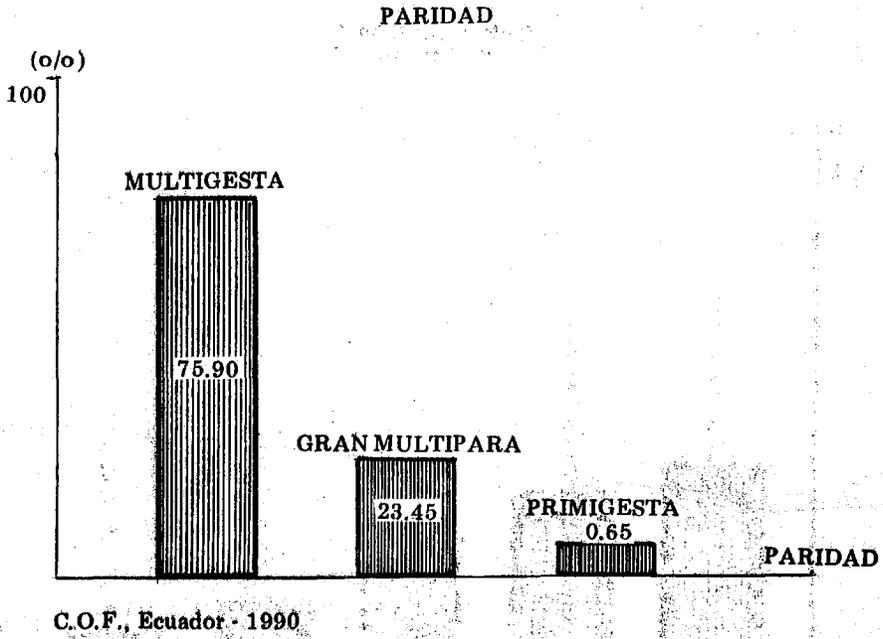
NUMERO DE HIJOS VIVOS



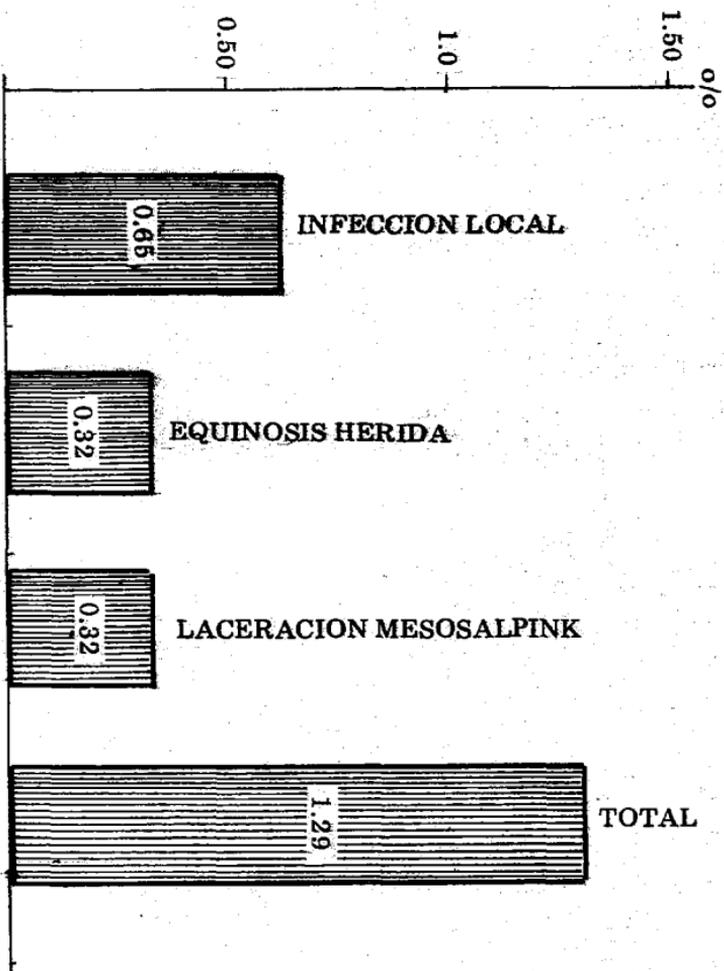
C.O.F., Ecuador - 1990

GRUPOS DE EDAD



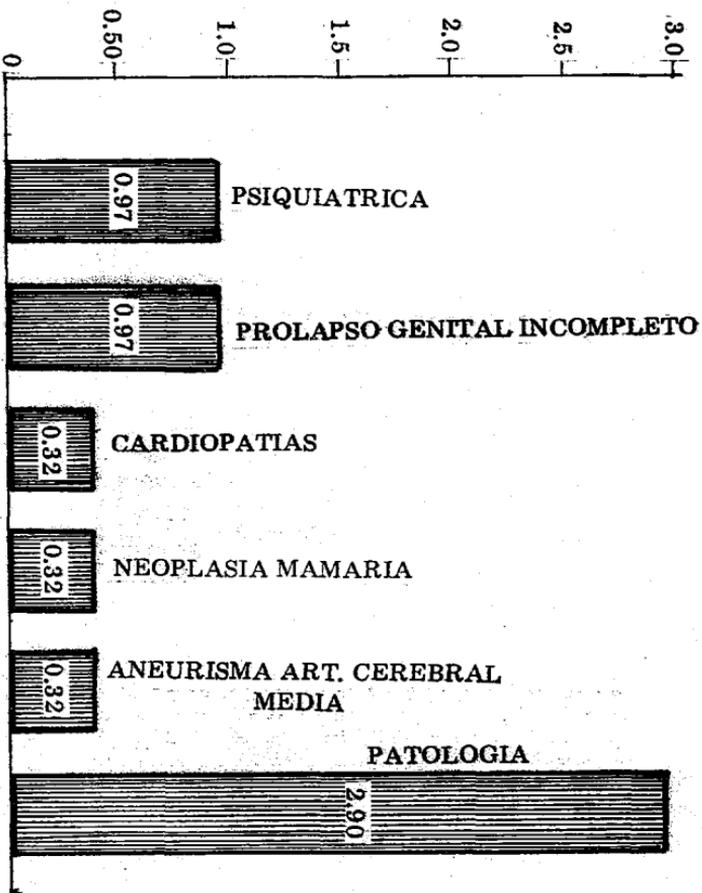


COMPLICACIONES

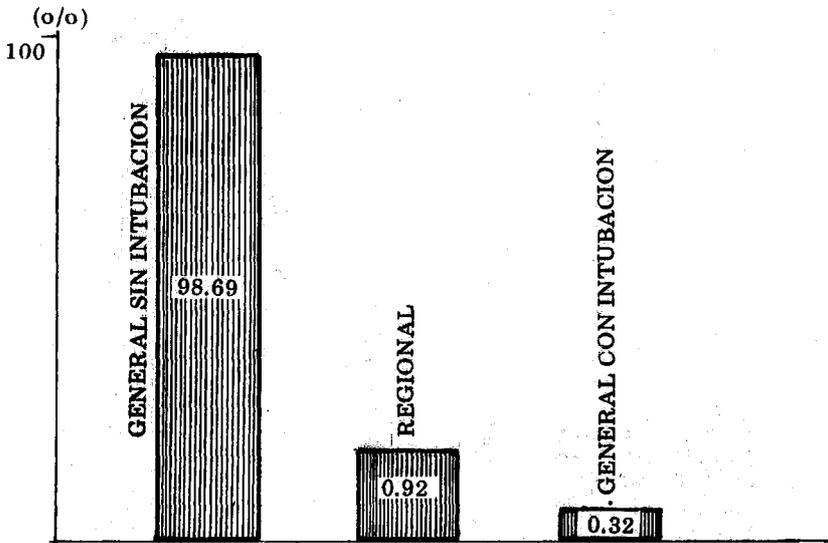


C.O.F., Ecuador - 1990

PATOLOGIA ASOCIADA



TIPO DE ANESTESIA



C.O.F., Ecuador - 1990

Discusión

Aunque el objetivo principal de este trabajo es demostrar las bondades de la técnica quirúrgica, no hay que soslayar el tipo de anestesia que se utiliza (0 o/o de complicaciones), habida cuenta que su uso en países de desarrollo es cuestionada (19).

En nuestro servicio consideramos que dicho cuestionamiento pierde validez, cuando para el procedimiento se dispone de normas adecuadas, equipo necesario y personal especializado (19).

En la revisión bibliográfica utilizada para el trabajo no encontramos un solo programa de esterilización voluntaria femenina en los países llamados desarrollados en los que se use anestesia local (3-15).

Por ser el programa de esterilización novel en el C.O.F., esperamos encontrar aún ciertas fallas aceptadas en estos casos, que por supuesto serán analizadas y superadas como son las infecciones de heridas (0.65o/o) y fracasos de la técnica (0 o/o), etc, (10, 16, 18).

Conclusiones

1. La SIMILAP (Simplificación de la minilaparotomía) como se llama en el servicio, es una técnica fácil, sencilla y rápida, que una vez optimizada da mejor calidad y cobertura a las usuarias.
2. Se puede utilizar una anestesia corta que permite dar un confort a la paciente.
3. La sala de operaciones puede estar disponible de una cirugía a otra entre 8 a 15 minutos, lo que permite mayor flujo de pacientes y aprovechamientos de los recursos.
4. Herida quirúrgica mínima lo que disminuye el riesgo de infección.
5. Utilización de equipo mínimo de cirugía en lo que se refiere a instrumento y material (catgut 1).
6. El tiempo de recuperación de la paciente es rápido, tanto en la sala de operaciones (5 a 8 minutos) como al salir del servicio (3 a 4 horas).

Referencias Bibliográficas

1. Corral Hugo: Métodos Quirúrgicos de Esterilización Femenina: *Memorias del Primer Congreso Sudamericano de la Sociedad para estudio y progreso de la anticoncepción*. Sac-Quito, 1986.
2. Cisneros, Guillermo: Salpingectomía, tipo Uchida. Séptimo Congreso Ecuatoriano de Ginecología y Obstetricia. *Editorial Indugraf*, Quito, 1983.
3. Fishburne, John: La anestesia para la Esterilización Femenina en pacientes ambulatorias. *Publicado por la Asociación para la Esterilización Voluntaria*, New York, 1983.
4. Howkins, John: *Cirugía Ginecológica de Bonney*, Primer Edición, Editorial Kims, Barcelona, 1980.
5. Hatcher, Robert: *Tecnología de la Contracepción*. Segunda Edición. Editorial Inrvington, New York 1982.
6. Kaser, Otto: Atlas de Operaciones Ginecológicas. Segunda Edición. *Editorial Toray S.A. Barcelona, 1967*.
7. Lepargneur, Hubert:
6. Kaser, Otto: Atlas de Operaciones Ginecológicas. Segunda Edición. *Editorial*
6. Kaser, Otto: *Atlas de Operaciones Ginecológicas*. Segunda Edición. Editorial Toray S.A. Barcelona, 1967.
7. Lepargneur, Hubert: *Moral en Medicina*, Tercera Edición, Editorial Controvertidas, Río de Janeiro, 1977.
8. Madrigal, Johnny: Esterilización Femenina en Costa Rica, Perspectivas Internacionales en Planificación Familiar. *Publicación Anual*, New York, 1989.
- 9.
9. Mattingly, Richard: *Ginecología Operatoria*. Edición Quinta Editorial el Ateneo, Barcelona, 1980.
10. Márquez, Leonardo: Oclusión Tubárica con Técnica Savulescus, *Jornadas Conmemorativas*. SEGO, Quito, 1986.
11. Madden, John: *Atlas de Técnicas en Cirugía*. Segunda Edición. Editorial Interamericana. México, 1964.
12. Newton, J.K.: Esterilización. Temas Actuales. *Obstetricia y Ginecología*. Vol. 3, Editorial Interamericana, Madrid, 1984.
13. Parsons, Ulfelder: *Atlas de operaciones pelvianas*. Editorial JIMS, Barcelona, 1970.
14. Porter, Cedric: Prevención de las Infecciones en la Anticoncepción Quirúrgica Voluntaria. *Association for Voluntary Surgical Contraceptions* Vol. 6; Número 1. Editorial AVSC, New York, 1987.
15. Samaniego, Edgar: *Fundamentos de Farmacología Médica*. Segunda Edición. Editorial Univ. Central del Ecuador, Quito, 1981.
16. Torres, J: Minilaparotomía en el Hospital "Enrique Sotomayor". *Congreso IX de Ginecología y Obstetricia del Ecuador*, Editorial Sogo, Machalá, 1987.
17. Velasco, Vitelio: Selección del Método Anticonceptivo. *Memorias del curso sobre avances en Reproducción Humana y Anticoncepción*. Editorial San Pablo, Quito, 1982.
18. Revista, Population Reports: *Esterilización Femenina*, Serie C. Número 9, New York, 1986.
19. Informe del Comité de Expertos: *Condiciones de Seguridad de la Anticoncepción Quirúrgica Voluntaria*, New York, 1986.
20. Informe Resumido: *Encuesta Demográfica y de la Salud Familiar*. Editorial DHS, Quito, 1987.
21. Boletín: Normas de Seguridad Aplicables por los Centros de Profamilia en el país para la práctica de Procedimientos Quirúrgicos, *Profamilia AVS, Bogotá, 1985*.
22. *Federac*
22. Federación Internacional de Planificación de la Familia: *Esterilización Femenina*. Editorial IPPF: *Publicaciones Médicas*, Londres, 1982.

HALLAZGOS CITOGENETICOS EN LA TRISOMIA 21: Correlación con datos moleculares

César Paz y Miño¹⁻², Augusta Córdova¹, Sara Gutiérrez¹,
Paola Leone¹, Ma. Serena Peñaherrera¹, Ma. Eugenia Sánchez¹.

RESUMEN

La trisomía 21 es la alteración cromosómica más común en el hombre con una incidencia en la población mundial de 1 en 700 nacidos vivos y en el Ecuador de 1 en 526, de ahí la importancia de su estudio.

En este trabajo se analiza y compila 340 casos de individuos con Síndrome de Down, que actualmente constan en el Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas.

Para el estudio citogenético se cultivaron linfocitos T y se realizó bandeo GTG. Los resultados muestran una serie de variantes cromosómicas: 321 corresponden a trisomía simple, 12 a mosaicos, 3 son trisomías por translocación, 2 isocromosomas y 2 podrían tratarse de mosaicos no detectados en sangre periférica o de la duplicación de la región crítica (21q22), no evidenciable por técnicas de bandeo standard (400 bandas). Nuestros datos mantienen, en términos generales, una tendencia similar a la informada en la literatura. En relación a la edad materna, se encuentra un notable incremento en la incidencia del síndrome a partir de los 35 años.

Palabras Claves: Trisomía 21, región crítica (21q22), Síndrome de Down, Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas, variantes citogenéticas, alta edad materna.

Introducción

El cromosoma 21 es el autosoma más pequeño, con apenas un 2 o/o del total del genoma humano (1), a pesar de ello tie-

ne gran significado clínico, pues su presencia trisómica causa el Síndrome de Down. Por otro lado, el hecho de que una gran parte de este cromosoma esté constituido por heterocromatina (2) hace que dicha trisomía

1. Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Pontificia Univer-

sidad Católica del Ecuador.

2. Unidad de Genética Médica. Fundación Simón Bolívar. Quito.

sea bastante bien tolerada, pudiéndose constatar un rango de vida de más de 30 años en estos individuos, llegando hasta los 50-60 años un 25 o/o de ellos. (3).

La trisomía del cromosoma 21 es la cromosomopatía de mayor frecuencia en los seres humanos, con un rango en la población mundial que va de 1/500 a 1/1000 nacidos vivos (2); para el Ecuador, estudios epidemiológicos de este síndrome revelan una frecuencia de 1/526 (4) nacidos vivos.

Se ha observado una serie de variantes cromosómicas que dan origen al S. de Down, tales como la trisomía simple, translocaciones, isocromosomas y duplicación de la banda 21q22 (1,3); esta última variedad citogenética proporeiona un interés especial al estudio del síndrome. La caracterización citogenética del S. de Down es indispensable para la comprensión de la evolución de la enfermedad, de su pronóstico y de las características físicas y mentales del afecto, así como también servirá para proporcionar un asesoramiento genético y reproductivo a las mujeres y parejas que presenten o tengan una alta probabilidad de presentar este problema.

Está bien establecida la relación entre la edad materna avanzada y el incremento del riesgo de producción de la trisomía 21, mientras en madres menores a 25 años la frecuencia del síndrome es de 1 en 1.700 nacidos vivos, esta se va duplicando cada 4 años hasta llegar a 1 en 25 en madres sobre los 45 años (5).

El propósito del presente trabajo es analizar e informar sobre los hallazgos citogenéticos del Síndrome de Down, tanto de los datos de nuestro laboratorio como de los que conforman el Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas (6), correlacionarlos con las edades maternas y compararlos con los datos de la literatura. A partir de los datos de recientes investigaciones, se discuten las bases genéticas y moleculares que determinan el fenotipo y patología característica

del S. Down. Así como la posible causa para la no disyunción meiotica de los gametos femeninos.

Materiales y Métodos

El estudio citogenético se realizó en sangre periférica heparinizada (0,8 cc), se cultivaron linfocitos T por 72 horas en 5 cc de medio de cultivo RPMI 1640 enriquecido con 13,5o/o de suero fetal bovino (Gibco), penicilina-estreptomicina (0,075 ml), glutamina (0,075 ml), HEPES buffer (0,025 ml), Phytohematoglutínina (10 ml) e insulina (0,1 U/ml).

Para la cosecha del cultivo se agregó 100 microlitros de colchicina, se incubó por 2 horas a 37 grados centígrados, luego se aplicó choque hipotónico con cloruro de potasio al 0,54 o/o por 20 minutos; seguido de cuatro lavados consecutivos con fijador de Carnoy (1:3 ácido acético: metanol); se extendió los cromosomas y se tiñó con Giemsa. Para la identificación de los cromosomas se realizó técnica de bandas GTG (Tripsina-Giemsa), con una resolución de 400 bandas. Un mínimo de 20 metafases fueron contabilizadas en cada caso (7), anotándose las alteraciones numéricas o estructurales existentes siguiendo la nomenclatura de ISCN (8, 9).

Los datos de trisomía 21 también fueron obtenidos de los demás casos que conforman el Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas, que recoge la información suministrada por diferentes instituciones, laboratorios de genética, recopilaciones bibliográficas y comunicaciones personales (4, 6, 10, 11, 12).

Se analizó la frecuencia de presentación del S. Down en relación a la edad materna.

Resultados

Los datos obtenidos para la trisomía 21, se encuentran distribuidos según

Cuadro 1.— *Hallazgos de acuerdo al tipo de variante citogenética en individuos con Síndrome de Down.*

Tipo de Variante Citogenética	Número	Porcentaje
Trisomía simple	321	94,4
Mosaico	12	3,5
Translocación:		
Simple	2	0,6
Mosaico	1	0,3
Isocromosoma	2	0,6
Mosaico no detectado (?)		
o duplicación 21q22 (?)	2	0,6
Total de casos	340	100

los diferentes tipos de alteraciones cromosómicas en el cuadro 1, se observa que la aberración más frecuente es la trisomía simple o primaria en un 94,4 o/o de los casos, seguida de las otras variantes que se mantienen en un porcentaje menor: 3,5 o/o para los mosaicos, 0,9 o/o para el total de las translocaciones, y en un 0,6 o/o para los isocromosomas, así como para los casos en que pudieran tratarse de mosaicos no detectados en sangre periférica o de la duplicación de la

banda 21q22, esta última alteración no puede ser evidenciada a través de la técnica de bandeado estándar empleada en nuestro laboratorio, que permite una resolución únicamente de hasta 400 bandas.

El análisis de las edades maternas de los individuos con S. Down, se presenta en el cuadro 2, los datos indican un mayor número de afectos en madres comprendidas entre los 30-40 años, así como un gran incremento en la incidencia del síndrome a partir de los 35-39 años.

Cuadro 2.— *Número de casos con trisomía 21 y tasa de fecundidad de acuerdo a grupos etarios.*

Grupo de Edad	o/o casos afectos	Tasa fecundidad (o/o) CEPAR (30)	Prevalencia Jackson, (1979) (5)
15 - 19	8,0	9,8	1/1.667
20 - 24	12,0	23,4	1/1.587
25 - 29	18,0	23,7	1/1.087
30 - 34	20,6	19,9	1/763
35 - 39	18,0	14,0	1/248
40 - 44	16,6	7,4	1/79
45 -	6,6	1,8	1/24

Discusión

La trisomía 21 puede ser fruto de un evento de no disyunción tanto en los gametos parentales dando lugar a trisomía primaria (el 95 o/o de los casos), como en una línea celular somática en los casos de mosaïcismo (en el 1-20/o) (2,5), confrontados en nuestro estudio con un 94,4 o/o y 3,5 o/o en el primero y segundo casos, respectivamente.

Un segundo mecanismo de formación se refiere a un fenómeno de translocación (principalmente del tipo robertsoniano), en el que una parte del cromosoma 21 se unirá a otro cromosoma, usualmente al 13, 14, 15, 21 o 22 (3), translocación que podrá ser de novo o heredada de un parental (5). Esta se presenta en un 3,5 o/o en la literatura y en un 1,5 o/o en nuestro análisis.

Una tercera causa para el apareamiento de la trisomía 21, es la formación de isocromosomas por un fenómeno de misdivisión. En estos casos es indispensable realizar un estudio cromosómico familiar con el objetivo de descartar una translocación 21; 21 (2).

Por último, casos que presentan características físicas propias de la trisomía 21, en que se piensa son mosaicos no detectados en sangre periférica o individuos que presentan duplicación de una sola banda del cromosoma 21, la 21q22, evidenciable únicamente por técnicas moleculares, tales como la hibridación in situ, o a través de técnicas de bandeado de alta resolución, hasta 1.200 bandas. Esta banda crítica parece ser la responsable de todo el fenotipo característico del síndrome (2, 3, 13). En esta región 21q22, se han detectado, hasta el año 1990, más de 16 genes la mayoría de los cuales están implicados en la patología del S. Down (1, 3, 13, 14, 15).

Algunos de estos genes han sido localizados en la sub-banda 21q22.1:

- Gen SOD 1, que codifica para la enzi-

ma Superóxido dismutasa (en su forma soluble), cuya alteración en los niveles de expresión contribuirá al apareamiento del retraso mental y explicará la acelerada tasa de envejecimiento.

- Genes GARTF (glucínamida ribonucleotido transformilasa), PRGS (phosphoribosylglucínamida sintetasa) y PAIS (phosphoribosylaminoimidazole sintetasa), para tres enzimas implicadas en la biosíntesis in novo de purinas, que constituirán una proteína multifuncional codificada aparentemente por un mismo locus. La presencia en triplicado de éste gen incrementa el nivel de purinas en la sangre, fenómeno que está asociado con el retraso mental.

En la sub-banda q22.3, constan los genes:

- Oncogenes y genes asociados a tumor; el oncogen ETS2, localizado cerca del punto de rotura 21q22, está involucrado en la translocación 8;22 asociada a la leucemia mielóide aguda (AML). La presencia de éste oncogen está probablemente relacionada con una incidencia incrementada de leucemia. El gen estrógeno estimulado BCE1, está también potencialmente asociado a malignidad.

- Gen PFKL, codifica para una de las formas de la fosfofructoquinasa cuya actividad es expresada en el cerebro durante el desarrollo pre y post natal, lo que talvez ayudaría a explicar la microcefalia y el grosor disminuido de la capa cortical cerebral así como el severo retraso mental.

- Gen CBS, para la Cistationina B-sintetasa, cuyo incremento en la expresión se ha especulado provocará la sobreproducción de cistationina y cisteína, lo que perturbará los mecanismos específicos de metilación. Esto podría provocar que genes activos poco metilados por error se inactiven debido a un mayor nivel de metilación, y que genes que deban estar altamente metilados y consiguientemente inactivos pierdan su grado de metilación y lleguen a expresarse, lo que de alguna manera influiría en el fenotipo.

— Gen CRYA1, para la Alfa-A-cristalina, componente protéico estructural del ojo, cuya expresión anormal aumentará el riesgo de apareamiento de cataratas y defectos en el cristalino.

— Genes CO16A1 y CO16A2 que codificarán también para proteínas encontradas en el ojo (colágeno tipo VI alpha 1 y alpha 2).

— Gen CD18 para la molécula de adhesión leucocitaria causando problemas inmunológicos a los cuales son propensos los individuos afectos.

Otros genes que han podido ser localizados en regiones más amplias del cromosoma son:

— Gen APP para el precursor de la proteína Beta amiloide, componente mayor de las placas neurofibrilares presentes en el cerebro de los individuos con demencia y neuropatología presente comúnmente en personas con trisomía 21 de edad avanzada, mapeado en la banda q21.05—q21.105.

— Gen AD1 para la enfermedad de Alzheimer 1, mal que afecta al 100 o/o de los casos con S. Down pasados los 35 años (13, 16). Se encuentra en la región q11.2—q21.2.

— Genes 1FNRA, 1FNRB, para los receptores de interferón Alpha y Beta, que jugarán un papel importante en la disfunción del sistema inmune comúnmente asociada con el síndrome de Down, están en la región q21—qter.

Una serie de trabajos recientes (16, 18) delimitan la "región crítica" o "región del síndrome de Down" ya no a toda la banda 21q22, sino simplemente a las sub-bandas 21q22.2—21q22.3, cuya presencia en triplicado provocará rasgos fenotípicos faciales anormales (epicanto, fisuras palpebrales hacia arriba, puente nasal ancho, boca abierta, macroglosia), defectos cardíacos congénitos, clinodactilia del quinto dedo, braquidactilia y cambios dermatoglíficos, aún con actividad normal de los genes

SOD-1 y APP mapeados en la sub-banda 21q22.1. Esto podría explicar de alguna manera las variaciones fenotípicas interindividuales de ciertos enfermos de S. Down.

Por otro lado, se ha descrito la presencia de un agrupamiento ("cluster") de genes para RNA ribosomal (1, 13, 16), que se encuentra en la constricción secundaria del brazo corto 21p12, asociado a las regiones de organización nucleolar (NOR), cuya variante dNOR (doble NOR) se presume jugará un papel importante en la promoción de eventos de no disyunción en la meiosis (13), predisponiendo a los sujetos a producir descendencia con alteraciones en el número de copias de cromosomas 21. Se propone que existiría una tendencia de los genes ribosomales para involucrarse en recombinaciones cromosómicas no homólogas a través de la formación de cromosomas dicéntricos, que llevarán a la no disyunción meiótica. A pesar de esto, datos posteriores muestran que marcadores de cromosomas acéntricos, tales como los dNOR, no contribuirían a la etiología de la no disyunción (19). Este aspecto aún queda por dilucidar.

Hoy se ha logrado determinar la procedencia del cromosoma 21 extra, mediante el uso de sondas de ADN y RFLPs (20, 21, 22). Con estas pruebas se ha visto que el cromosoma 21 extra se origina en la primera división meiótica materna en el 61,2 o/o, en la segunda división en el 19,1 o/o; en la primera división meiótica paterna en el 12,3 o/o, y en la segunda división en un 7,4 o/o de los casos (23). A pesar de la discordancia, únicamente se ha visto una clara relación de la mayor incidencia de la trisomía 21 con la edad materna, más no con la edad del padre; Hassold y Chiu (1985) proponen que en mujeres mayores de 40 años el 30 o/o de todas las concepciones reconocidas son trisómicas (24).

Ya que la no disyunción es la primera causa de formación de la trisomía, se ha planteado que esta se origina de la alteración en la estructura o función del huso

acromático durante la mitosis y meiosis (25). Polani (1981), propuso que esta disfunción al final de la edad reproductiva de la mujer es debida a la acumulación gradual de anomalías en el oocito durante su larga estancia en la primera profase de meiosis. Estudios posteriores plantean que será bien la proximidad a la menopausia y no la edad cronológica del oocito, la que afectará la dinámica del ensamblaje y desensamblaje de los microtúbulos y consecuentemente la tasa de separación y segregación cromosómica (25, 26). Sánchez Cascos (1985) (27), resume otras de las principales teorías enunciadas sobre la posible causa de la no disyunción:

— Teoría de la disgenesia ovular (Henderson-Edwards) propone que se ovularán primero las células dotadas de más quiasmas, mientras que las con menos quiasmas y más fácilmente disgenésicas serán las últimas en ser ovuladas. En ausencia de recombinación genética y formación de quiasmas, los cromosomas homólogos se disocian en el Diploteno (cuando el complejo sinaptonémico desaparece) y frecuentemente da lugar a la no disyunción en la anafase de la primera división meiótica (28).

— Teoría de sobremaduración ovular en la que pasadas las 12 horas de vida el óvulo empieza a degenerar rompiéndose los filamen-

tos del huso acromático. Esta teoría no tendría en realidad relación con la edad materna pues la fecundación tardía podría darse tanto en parejas jóvenes como en parejas añosas.

— Teoría de la selección relajada planteada por Hook dice que la producción de anolías no varía con la edad de la madre, sino que habría una más fácil retención de un embrión trisómico a medida que aumenta la edad materna.

Nuestras datos muestran un notable incremento de la incidencia del Síndrome de Down en el grupo de edad comprendido entre los 35-39 años en adelante, lo que concuerda con datos de otros estudios (2, 5, 29), apoyados, además, por las hipótesis planteadas sobre posibles causas de la nodisyunción.

Finalmente, el S. de Down tiene una trascendental importancia en la práctica médica y biológica humana. Su caracterización citogenética posibilitará un mejor conocimiento de la evolución y pronóstico de los individuos afectos, como también será de gran interés para el asesoramiento genético a parejas con este problema y a la población de riesgo. Este conocimiento servirá para una planificación adecuada de acciones de genética poblacional y diagnóstico prenatal.

ABSTRACT

Trisomy 21 is the most common chromosomal abnormality in man, the world incidence of this syndrome is 1/700 liveborns and in Ecuador the incidence is 1/526.

In this work 340 cases of individuals with Down Syndrome are analyzed and compiled; they are part of the National Collaborative Registry of Human Chromosomal Variants and Anomalies.

For the cytogenetic study, T Lymphocytes were cultivated and GTG banding was carried out. The results show some chromosomal variants: 321 are primary trisomies, 12 are mosaicisms, 3 are trisomies due to a translocation, 2 are isochromosomes and 2 could be either undetected peripheral blood mosaicism or the duplication of the critical region (21q22), that can not be evidenced by standard banding techniques (400 bands). Our data show a similar tendency with those reported in literature. We found a significant increase in the incidence of Down

Syndrome in women aged 35 years and older.

Key words: Trisomy 21, Critical Region (21q22), Down Syndrome, National Collaborative Registry of Human Chromosomal Variants and Anomalies, cytogenetic variants, high maternal age.

Referencias Bibliográficas

1. Stewart, G.D., Van Keuren, M.L., Galt, J., Kurauchi, S. and Buraczynska M.J.: Molecular structure of Human chromosome 21. *Annu Rev Genet* 23: 409-423, 1989.
2. Therman, E.: *Human Chromosomes*. New York Library of Congress Cataloging in Publication Data, 1986, pp. 53-54, 203.
3. Patterson, D.: The Causes of Down Syndrome. *Scientific American* 255:52-60, 1987.
4. Varas, C.: Malformaciones congénitas en recién nacidos y estudio cromosómico en polimalformados. *Tesis de Licenciatura*. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 1990.
5. Jackson, L.G. and Schmike, R.N.: *Clinical Genetics*. Canada, Wiley Medical, 1979, pp. 52-55.
6. Paz y Miño, C., Sánchez, M.E., Córdova, A., Gutiérrez, S., Leone, P., Peñaherrera, M.S. y Santillán, S.: Registro Nacional de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas. *Investigación y Ciencia*. 3: 1991 (en prensa).
7. Knutsen, T. Bixenman, H. Lawce, H. and Martin, P.: Chromosome Analysis Guidelines Preliminary Report. *Karyogram* 15 (6): 131-135, 1989.
8. ISCN: *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. New York, S. Karger - Medical and Scientific Publishers, 1985.
9. Moorhead, P.S.: Chromosome Preparation of Leukocytes Cultured from Human Peripheral Blood. *Exptl Cell Res*. 10: 613, 1960.
10. Santillán, S.: Análisis Clínico y Citogenético del Síndrome de Down. *I Congreso Nacional de Ciencias*. Libro de Resúmenes. Quito, s.c., 1987, p. 153.
11. Huiracocha, J.H.: *Frecuencia de las enfermedades genético-hereditarias en el área de Pediatría del Hospital "Vicente Corral Moscoso" de Cuenca de 1982 a 1987*. Trabajo presentado en: I Encuentro Nacional de Investigación en Ciencias de la Salud, Cuenca, 1987.
12. Paz y Miño, C., Sánchez, M., Córdova, A., Gutiérrez, S., Leone, P., Peñaherrera, M. y Santillán, S.: Registro de Alteraciones y Variantes Cromosómicas. *Revista del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* 6 (2): 1991 (en prensa).
13. Watkins, P.C., Tanzi, R.E., Cheng, S.V. and Gusella, J.F.: Molecular Genetics of Human Chromosome 21. *Journal of Medical Genetics* 24: 257-270, 1987.
14. Gardiner, L., Aissani, B. and Bernardi, G.A.: Compositional Map of Human Chromosome 21. *The EMBO Journal* 9: 1853-1858, 1990.
15. Serra, A. y Neri, G. Trisomy 21: Conference Report and 1990 Update. *Am J Med Genet Supplement* 7:11-19, 1990.
16. Korenberg, J.R., Kawashima, H., Pulst, S.M., et-al Molecular Definition of a Region of Chromosome 21 That Causes Features of the Down Syndrome Phenotype. *Am J Hum Genet*. 47: 236-246, 1990.
17. Korenberg, J.R., Kawashima, H., Pulst, S.M., Allen, L., Magenis, E. y Epstein, C.J. Down Syndrome: Toward a Molecular Definition of the Phenotype. *Am J Med Genet Supplement* 7:91-97, 1990.
18. Pellissier, M.C., Laffage, M., Philip, M., Passage, E., Mattei, M.G. y Mattei, J.F. Trisomy 21q33 and Down's Phenotype correlation evidenced by in situ hybridization. *Hum Genet* 80: 277-281, 1988.
19. Spinner, N.B., Eunpu, D.L., Schimickel, R.D., et-al The Role of Cytologic NOR Variants in the Etiology of Trisomy 21 *Am J Hum Genet* 44:631-638, 1989.
20. Dagna-Bricarelli, F., Pierluigi, M., Grasso, M.,

- Arslanian, A. y Sacchi, N. High Efficiency in the Attribution of Parental origin of Non-distribution in Trosomy 21 by Both Cytogenetic and Molecular Polymorphisms. *Hum Genet* 79: 124-127, 1988.
21. Rudd, N.L., Dimnik, L.S., Greetree, C., Mendes-Crabb, K. y Hoar, D.I. The Use of DNA Probes to Establish Parental Origin in Down Syndrome. *Hum Genet* 78: 175-178, 1988.
22. Galt, J., Boyd, E., Connor, J.M. y Ferguson-Smith, M.A. Isolation of Chromosome-21-specific DNA Probes and their Use in the Analysis of Nondisjunction in Down Syndrome. *Hum Genet* 81: 113-119, 1989.
23. Dagna-Bricarelli, F., Pierluigi, M., Grasso, M., Strigini, P. y Perroni, L. Origin of Extra Chromosome 21 in 343 Families: Cytogenetic and Molecular Approaches. *Am J Med Genet Supplement* 7: 129-132, 1990.
24. Hassold, T. y Chiu, D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 70: 11-17, 1985.
25. Dotan, A. y Avivi, L. Increased spindle resistance to antimicrotubule agents in women of high risk for meiotic nondisjunction. *Hum Genet* 73: 199-204, 1986.
26. Avivi, L., Dotan, A., Ravia, Y., Amiel, A., Shacham, H. y Nwumman, Y. Increased spindle resistance to antimicrotubule agents in cells prone to chromosomal nondisjunction. *Hum Genet* 83: 165-170, 1989.
27. Sánchez Cascos, A.: *Genética Cardiovascular* Madrid, Jaroyo Editores S.A., 1985, pp. 13-14.
28. Roeder, S.G. Chromosome Synapsis and Genetic Recombination. *Reviews TIG*. 6 (12): 386-389, 1990.
29. Dexeus, S., Carrera, J.M., Alegre, M., Salvador, C. y Solé, M.Y. *El riesgo de nacer: El desafío de nacer* Barcelona, Ed. Labor, 1989, pp. 82-84
30. CEPAR. Ecuador: *Compendio Estadístico sobre la mujer*. Artes Gráficas Señal, Quito, 1985, pp. 30 - 31. sobre la mujer. Artes Gráficas Señal,
30. CEPAR. Ecuador: *Compendio Estadístico sobre la mujer*. Artes Gráficas Señal, Quito, 1985, pp. 30 - 31.

HISTERECTOMIA ABDOMINAL INVERTIDA (H.A.I.)

Dr. Abel Melendez E.¹; Dr. Leonardo Marquez¹; Dr. Carlos Jiménez²;
Dr. Fernando Hernández²; Dr. Juan Romero²; Dr. Andrés Calle³.

Resumen

Se presenta un estudio prospectivo en 46 pacientes para el análisis de factores que influyen en el tiempo quirúrgico y complicaciones, estancia hospitalaria, para una técnica determinada de extirpación del útero.

Se evalúan dichos parámetros y se relacionan también con datos generales, edad, antecedentes de cirugía, etc.

Se determina en la población estudiada, que existe un bajo índice de complicaciones 23.9 o/o, las infecciones urinarias fueron en un 13 o/o, que se utilizó menos instrumental y material de sutura; que la mayor longitud uterina representaba mayor dificultad técnica ($p < 0.05$) y alargaba el tiempo quirúrgico; la ejecución correcta y sin complicaciones no se relacionó con el tipo de cirujano.

Introducción

La Histerectomía abdominal invertida (HAI), descrita por Ion Chiricuta oncólogo rumano, constituye en cualquier Servicio Ginecológico, una alternativa válida. Fue recomendada para los casos de Ca in situ de cuello por ser una técnica extrafacial (1,2).

Es un procedimiento más simple frente a la histerectomía clásica (3 - 5), y ofrece varias ventajas: disminución del tiempo quirúrgico, menor traumatismo hístico, ahorro de material de sutura, seguridad en la

dissección y sección del cervix, evita la lesión del ureter y vejiga (6 - 8).

El autor original publicó una serie en 250 pacientes con bajo morbilidad trans y post operatoria (1, 9, 10) y 0 o/o de mortalidad (11 - 13). En este reporte se indica un tiempo promedio de 4 a 7 minutos para extraer el útero (14 - 16).

Así, siendo la cirugía una ciencia que va enriqueciéndose con nuevos aportes, presentamos los resultados obtenidos con una serie de pacientes que han sido manejadas con este criterio, extendiéndose no sólo a aquellas que tienen Ca cérvico uterino sino también otras patologías ginecológicas.

1. Médico Tratante. Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora - Quito. Curso de Postgrado en Ginecología y Obstetricia.
2. Médico Residente.
3. Coordinador de Postgrado G.O.

Material y métodos

Se practicaron en el período de Enero 1989 - Junio 1990 243 histerectomías, 46 de las cuales se sometieron a H.A.I. en el Departamento de Ginecología del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora; se analizaron, mediante estudio prospectivo, los expedientes clínicos bajo un protocolo elaborado previamente para recolección de las variables a evaluarse: Edad, Antecedentes de Cirugía, tiempo quirúrgico, tamaño del cervix uterino, hemorragia transoperatoria, morbilidad febril e infección de vías urinarias.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

1. Diagnóstico Clínico de patología ginecológica.
2. Ausencia de tumor cervical mayor de 1 cm.
3. Valoración clínica y exámenes de acuerdo a normas del Departamento Ginecológico (ver cuadro No. 1).
4. Cirugías planificadas, excluyendo todas las emergencias.
5. Practicadas por médicos tratantes y residentes R3 bajo supervisión.
6. Limpieza prolija del canal vaginal previa a la cirugía, excluyendo con sospecha de infección.
7. Técnica de acuerdo a parámetros preestablecidos. (1, 9, 10)
 - 7.1. Casos con técnica clásica se excluyeron.
 - 7.2. Laparotomía media infraumbilical y/o PFANNESTIEL.
 - 7.3. Exploración pélvica minuciosa.
 - 7.4. Tracción uterina.
 - 7.5. Apertura del peritoneo anterior y posterior (opcional), rechazando 2 a 3 cm. en la vejiga y el recto (opcional).
 - 7.6. Se perfora ambos ligamentos anchos hacia la base y se agrandan en

forma digital.

- 7.7. Apertura de la pared vaginal anterior de un paracolpio a otro.
- 7.8. Se expone el cervix, limpieza con alcohol yodado.
- 7.9. Se pinza y secciona la arteria uterina, parametrio y pared lateral de vagina.
- 7.10. Se completa la sección de la vagina, quedando el utero aún fijo por los ligamentos redondos e infundibulo pélvicos decidiendo o no la anexectomía.
- 7.11. Exerisis del útero.
- 7.12. Ligadura por transfixión de los 4 pedículos anotados.
- 7.13. Se completa la peritonización y cierre abdominal.

Se analizan los datos de edad, cirugía previa, tiempo de duración de la cirugía, tipo de incisión, hemorragia transoperatoria, estancia hospitalaria, diagnóstico y complicaciones en una computadora IBM compatible incluido un programa EPI-INFO.

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de 45 - 65 ± 8.35 años. La paridad de 5.15 ± 3.14.

HA I ION CHIRICUTA
POBLACION
Período: Enero 1989 - Junio 1990
n: 46 casos
Edad: 45.64 ± 8.35 años
Paridad: 5.15 ± 3.14

El 41.3 o/o (19) tenían cirugías previas abdominales. El 10.9 o/o (5) de ellas cesárea anterior.

La duración de la cirugía fue de 67.8 ± 18 minutos.

HAI | ION CHIRICUTA

CONSIDERACIONES

Cirugía previa:	19 (41.3 o/o)
Antecedentes de cesárea:	5 (10.9 o/o)
Duración de la cirugía:	67.8 ± 18 minutos
Longitud uterina:	9.8 ± 2.2 cm.
Sangrado transoperatorio:	320.0 ± 95 ml.
Hospitalización postoperatorio:	87 ± 30 horas
Anestesia general:	43 (93.4 o/o)
Incisión de Pfannenstiel:	40 (87.0 o/o).

La longitud uterina medida en la pieza anatómico - patológica $9,8 \pm 2$ centímetros.

La hemorragia transoperatoria calculada por hematocrito previo y posterior a la cirugía fue de 320 ± 95 ml.

Anestesia general recibieron el 93.5 o/o (43) de las pacientes.

En 90 o/o fue realizada laparotomía de Pfannenstiel.

Estancia hospitalaria fue de 87 ± 30 horas.

La patología más intervenida fue la miomatosis uterina 87.4 o/o.

El índice global de complicaciones fue de 23.9 o/o siendo más alta la infección de vías urinarias 13 o/o.

Se relacionaron datos: entre la edad de la paciente y tiempo de hospitalización $\chi^2 = 2,23$; $p = n.s.$

Longitud uterina y tiempo de cirugía ($r = 0,30$; $p = 0,05$).

Duración de la hospitalización y tipo de complicaciones ($\chi^2 = 3,0$; $p = n.s.$).

Se comparó tiempo de cirugía, longitud uterina y cirujanos 1, 2 y 3. Siendo 1 el de más experiencia en la técnica, 2 con experiencia pero no en la técnica, y 3 en fase de entrenamiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

La edad corresponde al grupo

que más acude por problemas ginecológicos al hospital, esto determina que no sea significativa la relación entre la edad y el tiempo de hospitalización, pues todas estas mujeres recibieron tratamiento previo y cumplieron los requisitos previos al ingreso y no sufrían de patologías asociadas que impidan la cirugía.

Se estima en concordancia con el autor que describe la técnica original que no es limitación para su uso la presencia de cirugías previas abdominales incluidas las cesáreas anteriores (9), que dificultan la disección del peritoneo anterior ya que no existe relación con las complicaciones (1, 7, 9).

La duración de la cirugía fue algo más larga en comparación con otros trabajos, ya que no solamente se trataron los casos con patología cervical, incluyéndose también otras patologías, incluidos procedimientos más largos o cirugías adicionales.

En relación a la duración de la cirugía comparada con la longitud del cervix, se encontró que es estadísticamente significativa $p < 0,05$. Lo cual concuerda con criterio de otras series en que un útero más grande o un cervix elongado puedan dar mayor dificultad técnica (9, 13).

La pérdida sanguínea estuvo en límites aceptables de acuerdo a otras series comparadas (2-5, 9, 10).

La estancia hospitalaria fue más larga que la de la serie original y otras (9-11)

no tanto por las complicaciones sino por las características de nuestras mujeres (son de sitios alejados y de bajas condiciones económicas).

La patología más frecuente fue la miomatosis uterina (ver tabla 3) en dos casos hubo diagnóstico de adenocarcinoma, lo cual coincide con otras estadísticas que refieren el 5 o/o (3, 9, 13).

El índice de complicaciones fue bajo 23.9 o/o (otros autores hasta el 30 o/o), La infección de vías urinarias representó la condición más alta 13 o/o (ver tabla 4) (11, 13, 16).

HA I TECNICA DE ION CHIRICUTA		
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO		
	n	o/o
1. Leiomioma	31	67.4
2. Adenomiosis	5	10.9
3. Cistoadenoma	1	2.2
4. Ca Microinvasor	2	4.3
5. Ca Epidermoide	1	2.2
6. Ca in situ	4	8.7
7. Adeno Ca bien diferenciado	2	4.3

HA I TECNICA DE ION CHIRICUTA		
COMPLICACIONES		
	n	o/o
1. Sin complicaciones	35	76.1
2. Infección del Muñon	3	6.5
3. Infección de vías urinarias	6	13.0
4. Otras	2	4.3

1. Técnica de fácil realización. Tiempo quirúrgico menor a la histerectomía clásica.
2. Índice bajo de complicaciones trans y post operatorias.
3. Utilización de menos instrumental y material de sutura.
4. La mayor longitud del útero y el cervix

implican mayor dificultad técnica y prolongan el tiempo quirúrgico.

5. No es estadísticamente significativo el índice entre duración de hospitalización y tipo de complicaciones.
6. La ejecución del procedimiento en tiempo y complicaciones no presenta diferencias estadísticamente significativas con el tipo de cirujano, por lo que es recomendado para aquellos que están en proceso de entrenamiento.
7. A pesar de ser una técnica extrafascial, no aumentaron las complicaciones urinarias de injuria a vejiga o ureter.

Conclusiones:

1. La edad de la paciente no está relacionada con el tiempo de hospitalización ($x^2 = 2.23$; $p = ns$).
2. La duración de la cirugía está relacionada con la longitud uterina ($r = 0.30$, $p = 0.05$).
3. El diagnóstico histopatológico no tiene relación con la edad de la paciente ($x^2 = 3.02$; $p = ns$).
4. La duración de la hospitalización no tiene relación con el tipo de complicación ($x^2 = 3.0$; $p = ns$).
5. Considerando la duración de la cirugía y la longitud uterina, el cirujano 1 no se diferencia significativamente de los otros cirujanos.

Referencia bibliográfica

1. Richardson, A.C. Lyon J. y Graham, E.: Abdominal Hysterectomy: Relationship between morbidity and Surgical Technique. *Am J Obstet Gynecol*, 155: 953-961, 1973.
2. Gusberg, S: Conceptos actuales en Oncología Ginecológica. *Clin Obstet Ginecol*, 18 (3): 175-176, 1975.
3. Santiana, J.: Cáncer de cervix uterino. *Memoira del Séptimo Congreso Ecuatoriano de Ginecología y Obstetricia*. Quito, 1983.
4. Barber, H.: *Manual of Gynecologic Oncology*

- Philadelphia Toronto, Lippincott, 1980.
5. González Merlo, J.: *Atlas de Operaciones Ginecológicas*, Tomo I, Barcelona, Salvat Ed. 1984.
 6. Beland, G.: Early Treatment of Ureteral injuries found after Gynecological Surgery *J Urol*, 118: 25-27, 1977.
 6. Beland, G.: Early Treatment of Ureteral injuries found after. *Gynecological Surgery J Urol*, 118: 25-27, 1977.
 7. Moir J.C.: Vesico-Vaginal Fistulae as seen in Britain. *J Obstet Gynecol Br Commow*, 80: 598-602, 1973.
 8. Symmonds, R.E.: Ureteral Injuries Asociatted with Gynecology Surgery: Prevention and Managment. *Clin Obstet Gynecol*, 19: 623-644, 1976.
 9. Sirbu, P.: *Cirugía Ginecológica*, Bucarest, Editura Medicala Editia II, 1 702-714, 1981.
 10. Aldridge, A.: Histerectomia Abdominal Total Técnica intrafascial. *Operaciones Ginecológicas* (Tovell, H.- Dank, L.) Barcelona, Salvat Ed., 1984.
 11. Mattingly, R. and Friedrich, E. Jr.: Histerectomía difícil, *Clin Obstet Gynecol*, 15 (3) 787-801, 1972.
 12. Levinson, C.: Complicaciones de la histerectomía. *Clin Obstet Gynecol*, 15 (3) 802-826, 1972.
 13. Thompson, J.: Indicaciones para la Histerectomía. *Clin Obstet Gynecol*, 24 (4) 1255 - 1268, 1981.
 14. Devita, V. Jr.: *Cáncer Principios y Práctica Oncológica*. Barcelona, Salvat Ed. 1984.
 15. Fetherston, N.: La Citología falsa negativa y el cáncer invasor del cervix. *Clin Obstet Gynecol*, 26 (4) 1129-1142, 1983.
 16. White, S.C.: Comparison of abdominal and vaginal hysterectomys a review of 600 operations. *Obstet Gynecol*, 37: 550-557, 1971.
 17. Harris, B.A.: Vaginal Hysterectomy in a Community Hospital. N.Y. State *J Med*, 76: 1304-1307, 1976.
 18. Sopenhaver, E.H.: Hysterectomy: Vaginal vs Abdominal. *Surg Clin North Am*, 45: 751-763, 1985.
 19. Pratt, J.H. y Gunlaugason, G.H.: Common Complications of Vaginal Hysterectomy: Thoughts Regardin Their Prevention and Management. *Clin Obstet Gynecol*, 19: 645-659, 1976.
 20. Ihse, I.: Surgical Injuries of the Ureter. *Scand J Urol Nephrol*, 9: 39-44, 1975.
 21. Tovwill, H.: Histerectomía Abdominal total con técnica extrafascial. *Operaciones Ginecológicas*. Barcelona, Salvat Ed. 1984.

DIABETES Y EMBARAZO

Dr. Iván Patricio Vega Checa¹; Dr. Carlos Montenegro Moreno¹.

Resumen

El embarazo es un estado metabólico único en el cual la madre tiene que aportar sustrato y energía, no sólo para sus propias urgencias energéticas sino también para los requerimientos metabólicos del feto. La diabetes interfiere con los cambios adaptativos maternos normales produciendo alteraciones fetales. En la presente revisión bibliográfica se tratará de estudiar la definición de diabetes gestacional, su fisiopatología, clasificación, diagnóstico y tratamiento.

Definición

La diabetes gestacional es definida por el National Diabetes Data Group como la disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono que se reconoce por primera vez durante el embarazo actual (1). Por otra parte, el informe de la Organización Mundial de la Salud de 1980 establece que los criterios diagnósticos de la diabetes deben ser los mismos en todas las mujeres adultas, embarazadas o no (2). Dorothy Reycroft considera que es la intolerancia gestacional verdadera a los carbohidratos provocada por el embarazo y secundaria de hormonas diabéticas (3).

Fisiopatología

En las primeras semanas del embarazo normal se ve rápidamente afectado el metabolismo materno de los carbohidratos

por una elevación en los niveles séricos de estrógeno y progesterona la cual culmina en hiperplasia de la célula beta pancreática, aumento de la secreción de insulina, e intensificación de la sensibilidad tisular a esta hormona. Estas alteraciones metabólicas son anabólicas y estimulan al aumento del depósito de glucógeno tisular. Aumenta la utilización de glucosa periférica y disminuye sus niveles plasmáticos en ayunas en cerca de 100/o hacia la mitad o final del primer trimestre, es decir, antes de que exista en el feto una necesidad sustancial de este nutriente (3).

Durante la segunda mitad del embarazo, el metabolismo materno de los carbohidratos es sometido a estrés por elevación de los niveles de somatotropina coriónica placentaria y otras hormonas esteroides y proteínicas sintetizadas por la placenta. Los niveles en plasma de prolactina, cortisol y

1. Médicos Residentes Postgrado Gineco - Obstetricia
Facultad de Ciencias Médicas

glucagon son también más altos al final del embarazo. La suma de estos cambios hormonales origina resistencia discreta a la insulina, movilización de los depósitos hepáticos de glucógeno, aumento en la producción de glucosa hepática, y estrés en cuanto a tolerancia normal a la glucosa en estado de alimentación. En general, estas alteraciones metabólicas facilitan la anabolita durante períodos de alimentación, pero son catabólicas en los períodos postprandial y nocturno de ayuno con niveles más bajos de glucosa postabsorción que en mujeres no grávidas (4).

En relación al metabolismo de las proteínas en las mujeres no embarazadas el nivel total de alfa amino-nitrógeno en el plasma es de 3,0 mM. Todavía este valor disminuye a 2, 3 durante la gestación, y tal merma es equiparable a la de la glucosa (5). Los valores en la mayor parte de aminoácidos son más altos en el compartimento fetal hasta el término.

Todavía es limitada la información concerniente a los cambios en el contenido de proteína en la mujer promedio es de cerca de 9 kg durante la segunda mitad del embarazo, esto es, cuando tiene lugar el mayor aumento de peso en el feto. El depósito materno de proteína se encuentre en útero, mamas y sangre.

El embarazo normal se caracteriza por depósito materno de grasa en los primeros meses, seguido en la segunda mitad de la gestación por movilización de la grasa, que coincide con la utilización acelerada de glucosa y aminoácidos por el feto (6).

El depósito de grasa en la madre es regulado firmemente hasta la mitad de la gestación. Más tarde, en el embarazo, el incremento en la incorporación de glucosa al tejido adiposo depende de aumento en la

reesterificación (7). La enzima lipasa de lipoproteína participa en el control coordinado del depósito de grasa y movilización de la misma (8).

Los requerimientos metabólicos materno-fetales durante la gestación dependen del desarrollo de un nuevo órgano endócrino que sintetice análogos de hormonas esteroides y péptidos neuroendócrinos maternos. Este órgano complejo, que interactúa con la madre y el feto, requiere un incremento extenso del flujo sanguíneo para proporcionar al feto una transferencia óptima de nutrientes, oxígeno, agua, minerales y vitaminas.

La somatomamotropina coriónica humana es la hormona peptídica más importante sintetizada por la placenta. En efecto, es inmunológica e inmunológicamente similar a la hormona hipofisaria del crecimiento y tiene propiedades insulínótropicas y lipolíticas. Esta hormona posee actividades biológicas múltiples, que incluyen crecimiento de la mama materna en preparación para la lactancia, lipólisis y aumento en la transferencia de glucosa y aminoácidos al feto al final del embarazo. No se ha definido claramente el control de la función de esta hormona en la placenta pero puede residir en el citotrofoblasto de la misma (9).

La somatomamotropina coriónica humana estimula la síntesis de insulina materna y la libera en respuesta a la administración de glucosa. Si al final del embarazo existe reserva inadecuada de insulina materna, la interacción de este péptido placentario y la secreción insuficiente de insulina materna menoscaba la tolerancia a la glucosa por parte de la madre (3).

Las microvellosidades de la placenta tienen receptores específicos de insulina, pero se desconoce el papel de esta hormona en la modulación placentaria de nutrientes maternos específicos. Aunque la in-

ulina materna es desdoblada y degradada por la placenta, esta hormona no es transportada al feto (3).

El flujo sanguíneo placentario puede disminuir en la placenta en mujeres con problemas vasculares secundarios a diabetes dependiente de insulina (tipo 1), lo cual causa hipoxia a largo plazo y anomalías vasculares placentarias. También la hipertensión inducida por el embarazo es más frecuente en mujeres diabéticas grávidas, lo cual también reduce en flujo sanguíneo en la placenta (3).

La diabetes puede producir concentraciones netamente anormales de glucosa materna, ácidos grasos libres, triglicéridos, aminoácidos, estradiol e insulina, estas perturbaciones del medio metabólico endócrino materno pueden a su vez alterar la actividad de enzimas del metabolismo intermedio de la placenta.

Diament y colaboradores han informado que las placentas de embarazos en diabéticas acumulan triglicéridos, fosfolípidos y glucógeno en proporción con las elevaciones de precursores metabólicos en el plasma materno. Observaron un aumento en la actividad de las enzimas pentosa y cinasa de piruvato en las placentas de mujeres con diabetes gestacional, lo cual sugirieron que podría estar relacionado con hiperinsulinemia materna y fetal, pues estas enzimas son dependientes de la insulina en el hígado y tejido adiposo (10).

Clasificación de intolerancia a glucosa en mujeres embarazadas

- a) Diabetes Tipo I: Diabetes Sacarina Dependiente de Insulina.
Existe una propensión a cetosis. Deficiencia de insulina, por pérdida de células de los islotes. A menudo asociada con tipos específicos de HLA con predisposi-

ción a insulinitis miral o fenómenos autoinmunitarios (anticuerpo de célula de islote). Ocurre a cualquier edad. Frecuente en la juventud. Estas mujeres suelen tener peso normal, pero pueden ser obesas.

- b) Diabetes Tipo II: Diabetes Sacarina No Dependiente de Insulina Resistente a cetosis.

Más frecuente en adultos pero presente a cualquier edad. En la mayoría con peso excesivo. Puede observarse en grupos familiares como rasgo genético dominante autosómico. Requiere siempre insulina contra la hiperglicemia durante el embarazo.

- c) Diabetes Tipo III: Intolerancia Gestacional a Carbohidratos. Diabetes Gestacional.

Se realizan pruebas de selección a todas las mujeres con 24 a 28 semanas de embarazo se les administra una carga de glucosa de 50 gr. por vía bucal al azar (no necesita estar en ayunas). Una hora después un valor de glucosa en plasma de 140mg/dl o más, constituye indicación para ejecutar prueba de tolerancia bucal a la glucosa.

- d) Diabetes Tipo IV: Diabetes Secundaria
Fibrosis quística. Trastornos endócrinos como acromegalia, hiperprolactinemia; síndrome de Cushing, anomalías del receptor de insulina, o formas anormales de insulina, drogas o agentes químicos, diálisis renal, trasplante de órgano, algunos síndromes genéticos.

Diagnóstico

La glicemia plasmática tras sobrecarga oral con glucosa inicialmente descrita por O'Sullivan, es el método más utilizado como Test de Screening que consiste en la administración a la gestante entre las semanas 24 y 28 de embarazo (11) de unos

50 gramos de glucosa, sin que necesariamente tenga que estar en ayunas ni a una hora concreta del día. Una hora más tarde se extrae sangre venosa para la determinación de glucemia plasmática. Un valor igual o superior a 140 mg/dl se considera suficiente para indicar la realización de una curva de glucemia (12).

El diagnóstico definitivo de diabetes gestacional continúa basándose en el test de tolerancia oral a 100 gramos de glucosa de tres horas de duración descrito por O'Sullivan y Mahan (13) en donde dos valores superiores a las siguientes cifras establecen el diagnóstico:

0 minutos 105 mg/dl.
60 minutos 190 mg/dl.
90 minutos 165 mg/dl.

Un valor de glucosa en sangre en ayunas mayor de 105 mg/dl es suficiente indicación para efectuar una curva de tolerancia a la glucosa (13).

Implicaciones de la diabetes gestacional

a) Repercusión sobre el embarazo actual:

Aumento de la mortalidad perinatal (14) (15) (16) (17) (18) (19).

Aumento de la frecuencia de preclamsia, polihidramnios y parto prematuro (20 - 21).

Aumento de macrosomías, intervención quirúrgica en el parto y parto traumático (22 - 23 - 24 - 25).

Aumento de la mortalidad neonatal (hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, distres respiratorio) (26).

b) Efectos a largo plazo sobre el feto:

Aumento del riesgo de obesidad.

Aumento del riesgo de diabetes (27 - 28 - 29).

c) Implicaciones a largo plazo para la madre:

Aumento del riesgo de diabetes (30 - 31 - 32).

Asistencia de la embarazada

En términos generales se deben satisfacer tres finalidades para asegurar la supervivencia del hijo de la madre diabética. La primera es un control estricto del proceso metabólico, lo que parece lograrse tomando como índice de control la concentración de la glucosa materna. La segunda se refiere a la vigilancia del feto para estimar el grado de crecimiento y bienestar fetal; la tercera es obtener un producto a término mediante un parto eutócico que asegure un recién nacido maduro.

El indicador bioquímico del grado de control metabólico consiste en que el nivel sanguíneo de glucosa de ayuna sea entre 60-100 mg/dl y que la glucemia postprandial no exceda de 140 mg/dl.

En la dieta la cantidad total de energía se fija en 30 Kcal por Kg de peso ideal en el primer trimestre, y ese aporte eleva a 40 Kcal en el resto de la gestación. El aumento admisible para el peso corporal debe ser de 10 a 11 kg, igual que en la embarazada no diabética. La distribución de energía diaria se calcula en 20 o/o de proteínas, 45 o/o carbohidratos y 35 o/o de grasas. Se ha insistido en incrementar el contenido de fibra en los nutrimentos: así mismo se recomienda el uso de vitaminas y calcio. La dieta debe distribuirse en 5 a 6 ingestas para minimizarlas excursiones glucémicas postprandiales, evitar la cetonuria de ayuno y en caso de tratamiento con insulina, disminuir el riesgo de hipoglicemia en el período entre dos ingestas.

La hiperglicemia debe controlar-

se con insulina en cantidad que sea necesaria y en el número de aplicaciones que se requieran. Se pueden utilizar insulinas de acciones tanto intermedia como rápida o una combinación de las dos. Es importante señalar que los hipoglicemiantes bucales no deben emplearse durante el embarazo, porque no son capaces de controlar el trastorno metabólico materno, provocan hiperinsulinismo en el feto ya que atraviezan la barrera placentaria y supuesta acción teratogénica.

En relación a la vigilancia del estado fetal, el desarrollo de técnicas externas constituye el cambio más importante y progreso en el reconocimiento del bienestar fetal. La prueba sin estrés se debe efectuar semanalmente desde la semana 32 de la gestación; después se hace dos veces por semana desde la semana 36.

La ultrasonografía en los dos primeros trimestres permite determinar la edad gestacional y la detección de malformaciones, más tarde se estima el crecimiento cefálico mediante el diámetro biparietal y se compara con el crecimiento somático. La hospitalización de las pacientes se debe considerar como una urgencia particular y no como medida sistemática.

Lo ideal es llevar a la paciente a término y procurar el parto vaginal, pero cuando hay riesgo de daño fetal se llega a interrumpir el embarazo entre las semanas 38 y 39, realizando una cesárea sólo por razones obstétricas.

Ya se ha citado anteriormente el riesgo de diabetes futura que supone para la madre el diagnóstico de una diabetes gestacional. Es importante, que en el postparto se considere su tolerancia a la glucosa que se hará 6 semanas después del parto o tras finalizar la lactancia.

Es importante programar la planificación familiar considerando la posibili-

dad de futuros embarazos para tomar decisiones correspondientes. Si no existen contraindicaciones, se preferirán los métodos mecánicos. Los contraceptivos orales tienen el inconveniente de actuar desfavorablemente sobre el metabolismo de la glucosa. El gestágeno disminuye la sensibilidad a la glucosa (33) y el estrógeno actúa potenciando la acción del gestágeno al disminuir su secreción por la bilis (34) al mismo tiempo que favoreciendo el déficit de piridoxal fosfato que puede aumentar la gluconeogénesis hepática (35). Los triglicéridos aumentan ya que el incremento de su síntesis hepática por parte de los estrógenos (36) no es contrarrestado por el mayor aclaramiento metabólico debido a los progestágenos. El colesterol plasmático aumenta discretamente, y lo que es más importante, varía el nivel de HDL colesterol (37). En caso de necesitar un contraceptivo oral, serán de elección los preparados trifásicos.

Cetoacidosis diabética

La cetoacidosis diabética es un trastorno metabólico de suma gravedad caracterizado por un ritmo acelerado de glucogenólisis, gluconeogénesis y cetogénesis hepática y una merma de la utilización de la glucosa, factores todos que causan una elevación del nivel de glucosa y cetoácidos en sangre.

Estas anomalías, junto con el aumento de movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo y la mayor proteólisis muscular, dan lugar a una inundación del torrente sanguíneo con substratos para la hiperproducción hepática de glucosa y cuerpos cetónicos.

Las anomalías hormonales más importantes de este cuadro son un déficit de insulina circulante, que favorece el catabolismo, y una hiperglucagonemia considerable. La hiperglucemia origina una diuresis osmótica, con la depleción consiguiente del

volumen intravascular, la cual estimula a su vez el sistema nervioso simpático y la liberación de catecolaminas.

El aumento de catecolaminas determina un incremento enorme de la movilización de ácidos grasos libres del tejido adiposo. El aumento de los niveles de adrenalina y glucagón en sangre potencia la gluconeogenesis, la glucogenólisis y la cetogénesis hepáticas, y la adrenalina disminuye además toda secreción residual de insulina endógena.

La elevación acusada de los niveles de ácidos grasos libres hace que se reduzca también la oxidación de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos, determinando una intensa hiperce-tonemia y una cetonuria masiva.

La liberación de otras hormonas

Abstract

The evaluation of iron deficiency in a high risk population could be done through the careful selection of different biochemical and hematological indicators that could translate properly the different status of its evolution:

1. Iron deficiency stores by serum ferritin;
2. Deficiency of iron marrow supply by erythrocyte protoporphirin, percentage of transferrin saturation and transferrin receptors; and
3. Iron deficiency anemia by hemoglobin or hematocrit determinations.

The purpose of the iron evaluation will let correctly select the different indicators to estimate the iron status of the target population. The sensitivity and especificity of the indicators are important aspects to be considered, as well as the magnitude of the deficiency and the occurrence of other confounding factors such as: hemoglobinopatias, malaria, infection, etc.

Referencias Bibliográficas

1. National Diabetes Date Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerancie. Diabetes 1979; 28: 1039.
2. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Tech. Rep. Ser. WHO, No. 646, 1980.
3. Reyeroft, D.: Metabolismo Materno en el Embarazo Normal y el Embarazo Complicado por Diabetes Sacarina, Clínicas Obstetricas y Ginecológicas, 1985; 3: 575-593.
4. Kalkhoff, R.K., Kissebah, A.H., Kim H.J. Carbohydrate and Lipid Metabolism During Normal Pregnancy: Relationship to Gestation Hormone Action: The Diabetic Pregnancy: a Perinatal Perspective. New York, Gruna & Stratton, 1979: 3.

5. Young, M., Regulation of Partition of Protein During Pregnancy Martini, L. James VIII, eds. *Fetal Endocrinology and Metabolism*, New York: Academic Press, 1983: 145.
6. Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board. *Recommended Dietary Allowances*, 9th ed. National Academy of Sciences, Washington D.C., U.S. Government Printing Office, 1980.
7. Knopp, R.H., Montes A., Childs, M. Metabolic Adjustments in Normal and Diabetic Pregnancies. *Clin Obst Gynecol* 1981; 24: 21.
8. Munro H.N., Pilistine S.J., Fant M.E. The Placenta In Nutrition. *Ann Rev Nutr* 1983; 3: 97.
9. Diamant Y.Z., Kissilevitz R., Shafrir E., Changes in Activity of Enzymes Related to Glucolysis, Gluconeogenesis and Lipogenesis in Placentae from Diabetic women. *Placenta* 1984; 5: 55.
10. Fernandez I., Gutierrez A., Rodríguez M.A., Valoración de los Requerimientos Insulinicos con Páncreas Artificial de la Embarazada con Diabetes Gestacional Insulinodependiente (tipo I), *Med Clin (Barc)*, 1989; 94: 88-92.
11. Hollingsworth D.R., Ney D., Stubblefield N., Fell T. Metabolic and Therapeutic Assessment of Gestational Diabetes by two hour and 24 hour Isocaloric Meal Tolerance Test. Second International Workshop—Conference on Gestational Diabetes (1984) Diabetes. In Press.
12. Freinkel N., Gabbe S.G., Summary and Recommendations of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes 1985; 34: 123.
13. O'Sullivan J.M. y Mahan C.M. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278.
14. Wilkerson H.L., Hyman H., Kaufman M., Diagnostic Evaluation of Oral Glucose Tolerance Test in Nondiabetic Subjects after Various Levels of Carbohydrate Intake, *N. Engl J Med*. 1960; 262: 1047.
15. Zarate A., Canales E., Diabetes de la Embarazada, *Revista Médica*, 1986; 3: 167-171.
16. Pedersen J., Complicaciones y Condiciones Indicativas de Hiperglucemia y Diabetes Materna. En: *La diabética Gestante y su Recién Nacido*. Pedersen Salvat Editores, Barcelona, 1981. p. 33.
17. O'Sullivan J.B., Charles D. Mahan C.M., Gestational Diabetes and Perinatal Mortality Rate, *Am J Obstet Gynecol*, 1973, 116: 901.
18. Sepe S.J., Connell F.A., Gestational Diabetes. Incidence, Maternal Characteristics and Perinatal Autocomo. *Diabetes* 1985; 34: 13.
19. Phelwe W.E., Turtle J.R., Management of Pregnancy Complicated by Diabetes: Experience with 232 patient in a 4 year period. *Aust. NZ J Obstet Gynecol*, 1984; 24: 167.
20. Phelwe W.E., Storey G.N., Shearman R.P., Outcome of Pregnancy Complicated by Diabetes Experience with 232 patients in a 4 years period, *Rest* 1984; 1: 67.
21. Lowy C. Beard R.W., The UK Diabetic Pregnancy Survey. *Acta Endocrinol*, 1986: 277: 86.
22. Adashi E.Y., Pinto H., Impact of Maternal Euglycemia of Fetal Outcome in Diabetic Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1979, 133: 268.
23. Berne C., Wibell L., Ten Year Experience of Insulin Treatment in Gestational Diabetes. *Acta Paediatr Scand.*, 1985; 320: 85.
24. Fadel M., Hammond C., Diabetes Mellitus and Pregnancy: Management and Results. *J Reprod Med.*, 1982; 27: 56.
25. Pettit D.J., Baird H.R., Diabetes Mellitus in Children Following Maternal Diabetes During Gestation, *Diabetes*, 1982; 32: 66.
26. Van Assche y Fiarerts L, Long Term Effect of Diabetes in Pregnancy in the Rat. *Diabetes*, 1985: 34.
27. Pettit D.J. Baird H.R., Wxcessive Obesity of Offspring of Pima Indian Women with Diabetes During Pregnancy, *N. Engl. J Med.*, 1983; 108: 242.
28. O'Sullivan J.B., Long Term Follow up of Gestational Diabetics. En: *Early Diabetes in Early Life*. Camerine—Dávalos R.A. Cole H.S., Academic Press. Nueva York, 1975, 1985. c/503.
29. Stowers J.M., Sutherland H.W., Long—range

- Implications for the Mothers. The Aberdeen Experience. *Diabetes* 1985; 34: 106.
30. Mestman J.H., Anderson G.V., Follow up Study of 360 subjects with Abnormal Carbohydrate Metabolism During Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1972; 3439:421.
 31. Metzger, B.E., Bybee D.E., Gestational Diabetes Mellitus. Correlations Between the Phenotypic and Genotypic Characteristics of the Mother and Abnormal Glucose Tolerance During the First Year Postpartum. *Diabetes* 1985; 34: 111.
 32. Canales E., Ablanado J., Complicaciones Maternas y Morbilidad Perinatal en la Diabética Tratada con Hipoglicemiantes Orales Durante la Gestación; *Ach Invest Med*; 1987; 18: 241.
 33. Kalkahoff R., Jacobson M., Progesterone, Pregnancy and the Augmented Plasma Insulin Response. *J Clin Endocrinol*, 1980; 31: 24.
 34. Sandheimer S., Efectos Metabólicos de las Píldoras Anticonceptivas. *Clin Obstet Gynecol*, 1981; 3: 935.
 35. Adams P.W., Folkers J., Influence of Oral Contraceptives, Pyridoxine (vitamin B6) and Tryptophan on Carbohydrate Metabolism, *Lancet* 1986; 1:759.
 36. Skouby S.O., Pedersen L., Low Dosage Oral Contraceptives in Women with a Previous Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol*, 1982; 59: 325.
 37. Stout R.W., Overview of the Association Between Insulin and Atherosclerosis. *Metab. Clin Exp*, 1985; 12:17.

ESTUDIO ABIERTO RAMDOMIZADO CON AMOXICILINA 150MG/KG DE PESO V.O. DADOS EN DIFERENTES INTERVALOS DE TIEMPO EN EL TRATAMIENTO CLINICO DE LA FIEBRE TIFOIDEA

Dr. Jorge Sierra Segura ¹, Dra. Greta Muñoz ², Dr. Leonardo Bravo ³ y Dra. Graciela Maggi ⁴

Hospital "Baca Ortiz". Quito - Ecuador

RESUMEN

Se realizó un estudio abierto comparativo para evaluar la eficacia terapéutica de la amoxicilina (Grunamox) por vía oral en el tratamiento de la fiebre tifoidea a dosis de 150mg/kg de peso administrados en intervalos de 12 horas u 8 horas. Se estudiaron 46 pacientes pediátricos que se distribuyeron en dos grupos. El grupo A recibió el tratamiento con amoxicilina cada 8 horas, y el grupo B cada 12 horas. Se valoró la evolución del cuadro infeccioso a través de parámetros clínicos previamente establecidos. El análisis estadístico mostró que no hubo ninguna diferencia significativa en el tratamiento de este cuadro entre ambos grupos (todos los pacientes respondieron favorablemente al tratamiento). Además, no se presentó ningún efecto colateral atribuible al antibiótico. En conclusión, se recomienda el uso de amoxicilina por vía oral a intervalos de 12 horas como terapia eficaz de la fiebre tifoidea en pacientes pediátricos.

Palabras Claves: Amoxicilina, intervalos de administración, fiebre tifoidea, niños.

INTRODUCCION

La tifoidea muestra características de ser una enfermedad septicémica con manifestaciones clínicas de fiebre, cefalea marcada, astenia, anorexia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, etc.

Se consigna que el agente etiológico *Salmonella typhi* pertenece a la familia enterobacteriaceae, género *Salmonella* siendo este un ba-

cilo gram-negativo móvil. El único organismo de este género patógeno exclusivo para el hombre es la *Salmonella typhosa* cuya transmisión se hace por el ciclo intestino-boca a través de alimentos y aguas contaminadas.

La *salmonella typhi* presenta tres antígenos: a).- Antígeno O, que es un lipopolisacárido que se encuentra en la pared celular; b).- Antígeno H termolábil de naturaleza proteica y que está presente en los flagelos; c) Antígeno Vi que se

1. Jefe del Servicio de Infectología
2. Médica tratante del Servicio de Infectología
3. Médico Adscrito al Servicio de Infectología
4. Médica Adscrita al Servicio de Infectología

encuentra en la cápsula bacteriana y que conjuntamente con el antígeno O son los responsables de la virulencia del bacilo. No todas las cepas de *Salmonella typhi* poseen este antígeno (1).

Cuando la *Salmonella typhosa* vence la barrera de la acidez gástrica y logra implantarse en la mucosa del intestino delgado puede 1) multiplicarse antes de penetrarla o 2) invadir la mucosa sin multiplicación previa para luego llegar a la submucosa donde es fagocitada por células mononucleares. Los bacilos permanecen en estas células sin ser destruidos y posteriormente son transportados por los vasos linfáticos a los ganglios mesentéricos desde donde finalmente alcanzan la sangre produciendo una bacteremia que lleva a los bacilos al hígado, bazo, médula ósea y placas de Peyer siendo aquí atrapadas en gran parte por las células reticuloendoteliales en donde pueden multiplicarse, quedar libres para luego ingresar nuevamente a la sangre provocando una segunda bacteremia que marca el inicio de las manifestaciones clínicas (2).

El cuadro clínico se caracteriza con un período de incubación entre 7 a 21 días, la fiebre es de instalación insidiosa y se inicia con elevaciones de hasta 38 grados C. siendo remitente hasta alcanzar entre el quinto y el séptimo día los 40 grados, convirtiéndose luego en fiebre de tipo continuo (3). Esta fiebre es predominantemente vespertina, se acompaña de cefalea intensa, gran prostración, anorexia marcada, mialgias y artralgias.

Se encuentra, además dolor abdominal difuso, meteorismo, trastornos del tránsito intestinal que se manifiestan como diarreas o estreñimiento, y en muchos casos la hepatomegalia y la esplenomegalia están presentes.

Como complicaciones se describen: perforación intestinal, hepatitis, miocarditis, roseola, etc.

El diagnóstico se auxilia con los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática, velocidad de sedimentación globular (VSG) y títulos de proteína C reactiva (PCR). La reacción de Widal se hace positiva a partir del sép-

timo día de iniciada la enfermedad y se considera diagnóstica cuando los títulos de aglutinina O son de 160 como mínimo. Los coprocultivos deben realizarse a partir del octavo día de iniciada la enfermedad y solo tiene valor diagnóstico en los niños. Los hemocultivos buscarán aislar la *Salmonella typhosa* a partir del segundo día del cuadro clínico (4), siendo estos cultivos positivos hasta en un 40 o/o de los pacientes (5). Como exámenes adyuvantes se hace la determinación de transaminasas.

La fiebre tifoidea, así como los pacientes portadores asintomáticos de *S. typhi* se pueden tratar con amoxicilina (6).

La amoxicilina pertenece al grupo de antibióticos b lactámicos (7). Esta familia de antibióticos interfieren con la síntesis de la pared celular bacteriana (7,9,11,12) inhibiendo las reacciones de transpeptidación.

La amoxicilina es un derivado penicilínico, proviene de la bencilpenicilina que por aminación se convierte en ampicilina y de la hidroxilación de esta última obtenemos la amoxicilina (9,10). Tiene un amplio espectro de acción tanto para bacterias Gram positivas (*streptococcus*, *staphylococcus penicilinas* negativos), como Gram negativas (*neisseria gonorrhoeae*, *E. Coli*, *salmonella typhi*, *haemophilus influenzae*) (8,9). Se absorbe en el tracto intestinal en un 90 o/o. Los alimentos no interfieren la absorción de amoxicilina. Este antibiótico no deja residuos intestinales, es por ello que produce muy poca diarrea e incidencia de efectos colaterales (9). Se liga a las proteínas plasmáticas en un 20 o/o. Su excreción se hace por vía renal en un 60 o/o (7,9). En infecciones salmonelóticas y/o fiebre tifoidea la dosis recomendada es de 100-150mg/kg por vía oral por día repartidos a intervalos de 8 horas (13).

En el presente estudio se evalúa el poder terapéutico de la amoxicilina administrada por vía oral a intervalos de 8 horas y 12 horas en dos grupos de pacientes afectados con fiebre tifoidea.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 46 pacientes pediátricos con diagnóstico de fiebre tifoidea. El ensayo clínico se realizó en el hospital de niños Baca Ortiz, Quito-Ecuador. Los pacientes fueron divididos al azar en dos grupos. El grupo A conformado por 13 pacientes recibió un tratamiento con amoxicilina (Grunamox) a la dosis de 150 mg/kg de peso por vía oral cada 8 horas. El grupo B constituido por 33 pacientes recibió el mismo antibiótico y a la misma dosis pero con intervalo de 12 horas por vía oral. El tratamiento se continuó por 12 días.

Los pacientes fueron aceptados para el estudio siempre y cuando cumplieran con los siguientes criterios de inclusión. 1) Pacientes menores de 14 años 2) pacientes hospitalizados 3) consentimiento escrito de parte de los padres 4) No haber recibido terapia antibiótica previa. y 5) Sin otra patología concomitante, exceptuando el estado nutricional.

Los pacientes fueron diagnosticados de fiebre tifoidea en base a criterios clínicos, de laboratorio, serológicos y microbiológicos propios del cuadro infeccioso. Entre los parámetros clínicos que se tomaron en cuenta para el diagnóstico se incluían: fiebre, cefalea, astenia, anorexia, odinofagia, congestión faríngea, epistaxis, mialgias, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, hepatomegalia, y esplenomegalia.

Entre las pruebas de laboratorio se incluyeron la biometría hemática, la velocidad de sedimentación globular, los títulos de proteína C reactiva, y las transaminasas. En las pruebas serológicas se determinaron el antígeno O y el antígeno H. Dentro de las pruebas bacteriológicas

se realizaron hemocultivos y coprocultivos.

La evolución clínica de los pacientes fue valorada objetivamente considerando la presencia o no de 5 parámetros clínicos durante los siguientes doce días después de iniciado el tratamiento. Los mismos fueron: 1) normalización de la temperatura; 2) desaparición de la cefalea; 3) desaparición de las mialgias; 4) desaparición de la adinamia, y 5) disminución y alivio del dolor abdominal. Igualmente se valoró la eficacia clínica del antibiótico por medio de 3 coprocultivos tomados después de una semana de terminado el tratamiento y por tres días consecutivos.

Se evaluó la presentación de cualquier efecto colateral que pudiera aparecer y que se sospechara como ocasionado por el antibiótico administrado.

Los pacientes calificados como fracasos terapéuticos no fueron reemplazados por otros y se los incluyó en el análisis estadístico. No hubo pacientes que abandonaron el estudio.

El análisis estadístico se hizo a través del test de student o del Chi cuadrado, dependiendo de la naturaleza de los datos. Se consideró que hubo significancia estadística con valores $P < 0.01$.

RESULTADOS

Los pacientes que ingresaron a este estudio tenían ya una evolución clínica de su cuadro de 8.76 días para el grupo A y de 10.68 días para el grupo B. Estos datos sin embargo no fueron estadísticamente significativos ($p = 0.13$).

Los dos grupos de pacientes no mostraron ninguna diferencia significativa estadística en relación a su edad ($p = 0.59$), peso ($p = 0.66$) y talla ($p = 0.57$) (tabla 1 y gráfico No. 1).

GRUPO	EDAD (años)	TALLA (cm)	PESO (kilos)
A	X = 6.6 + - 1.68 DS = 15.5	X = 112.6 + - 8.42 DS = 15.5	X = 19.4 + - 2.82 DS = 5.19
B	X = 7.2 + - 0.66 DS = 3.3	X = 115.2 + 6.26 DS = 17.8	X = 20.55 + 2.18 DS = 6.4
	P = 0.59	P = 0.66	P = 0.57

Tabla No. 1.- Datos antropométricos de los pacientes de ambos grupos. Los valores representan la media (X) + - el error estándar de la media (ESM) con un intervalo de confianza del 95 o/o. No hubo diferencias estadísticas significativas en ninguno de estos valores entre los grupos (t-student no pareado). A: Grupo que recibió amoxicilina a intervalos de 8 horas. DS = desviación estándar.

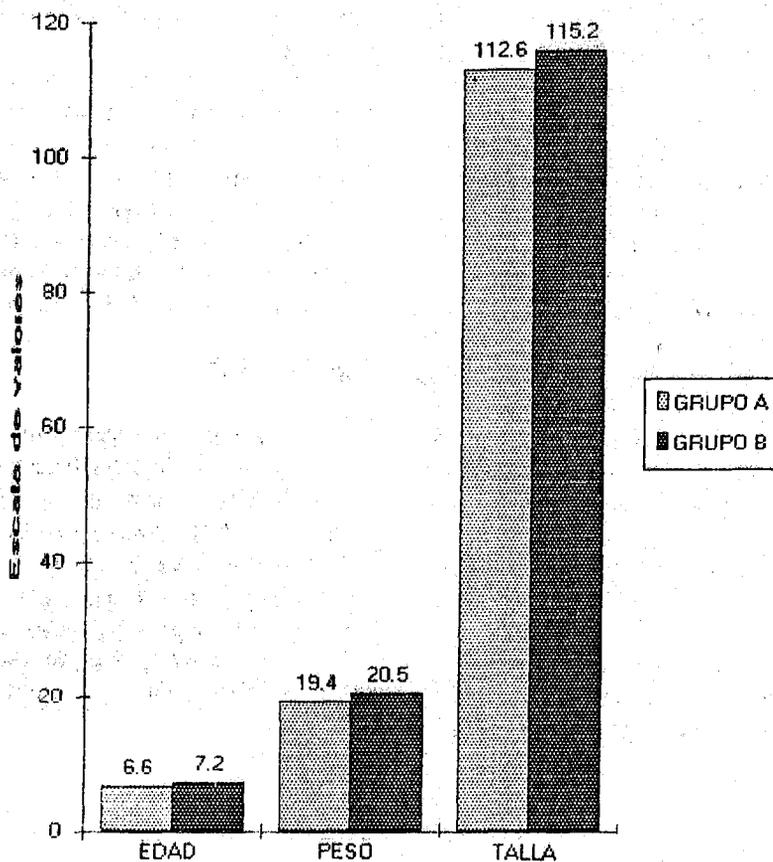


Gráfico No. 1.- Valores antropométricos de los pacientes de ambos grupos. La edad en años; el peso en kilos y la talla en cm fueron estadísticamente similares.

El 54.3 o/o de pacientes ($n = 25$) fueron de sexo femenino. El promedio general de edad, peso y talla fue 7.11 años, 20.23 kilos y 114,48 cm.

Ambos grupos no mostraron diferencias en los datos epidemiológicos que incluían disponibilidad o no de agua potable ($p = 0.60$), energía eléctrica ($p = 0.69$) y forma de eliminación de las excretas ($p = 0.93$). Los datos se resumen en la tabla No. 2.

Un 69.5 o/o ($n = 32$) de los pacientes que ingresaron a este estudio admitieron haber ingerido alimentos de expendio ambulatorio y de dudosa higienización, mientras que los pacientes que afirmaron haber estado en contacto con personas diagnosticadas con fiebre tifoidea (o sospechosas de tenerla) fueron solo un 21,7 o/o (Ver tabla No. 3 y gráficos 2 y 3).

La frecuencia de presentación de los síntomas y signos clínicos se puede apreciar en el cuadro No. 1. En el mismo se observa que el dolor abdominal y la fiebre vespertina son los hallazgos más frecuentes (81 o/o y 87 o/o respectivamente).

Un 26 o/o ($n = 12$) de pacientes presentó

hepatomegalia, cuyo promedio y desviación estándar fue de 2.292 cm y 1.78 respectivamente.

La comparación estadística de los diferentes parámetros clínicos, bacteriológicos, serológicos y de laboratorio que se tomaron en cuenta para el diagnóstico de la enfermedad no mostraron ninguna diferencia estadística para los dos grupos. Algunos de estos resultados se resumen en las tablas No. 4 y No. 5.

Un 43.5 o/o ($n = 20$) de pacientes presentaron algún tipo de arritmia, como bradicardia (2.2 o/o; $n = 1$) o taquicardia (32.6 o/o; $n = 15$). El 78.3 o/o ($n = 36$) de sujetos presentaron cifras de leucocitos normales, el 4.3 o/o ($n = 2$) tuvieron leucopenia y el 17.4 o/o ($n = 8$) mostraron leucocitosis. Un 11.6 o/o de pacientes ($n = 5$) presentaron neutropenia mientras que un 47.8 o/o ($n = 22$) tuvieron neutrofilia. En los exámenes de laboratorio, la proteína C reactiva resultó positiva en un 95.6 o/o ($n = 43$) y la velocidad de sedimentación estuvo aumentada en un 62.8 o/o ($n = 27$) de los pacientes. Las frecuencias de las diluciones a las que fueron positivos los antígenos O y H de los pacientes se incluyen en la tabla No. 6.

Una vez iniciado el tratamiento, la evalua-

GRUPO	VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS						
	AGUA POTABLE		ENERGIA ELECTRICA		ELIMINACION EXCRETAS		
	SI	NO	SI	NO	comunal	privado	Camp. Ab
A	76 o/o	24 o/o	84 o/o	16 o/o	8 o/o	77 o/o	15 o/o
B	63 o/o	37 o/o	93 o/o	7 o/o	6 o/o	82 o/o	12 o/o
	P = 0.60		P = 0.69		P = 0.93		

Tabla No. 2.- Comparación estadística de diferentes variables epidemiológicas en los pacientes de ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas (prueba: chi cuadrado). La mayoría de pacientes en este estudio disponían de luz y agua potable.

Camp. Ab = campo abierto. Grupo A: los pacientes recibieron amoxicilina cada 8 horas.

GRUPO	INGESTA DE ALIMENTOS		CONTACTOS SOSPECHOSOS					
	positivo		negativo					
	n	o/o	n	o/o				
A	11	91.6	1	8.4	6	46.1	7	53.9
B	20	60.6	13	39.4	4	12.1	29	87.9
A y B	31	68.9	14	31.1	10	21.7	36	78.3

Tabla No. 3.- Porcentaje de pacientes con antecedentes de ingesta de alimentos contaminados o de contactos con personas afectas de fiebre tifoidea. Grupo A: los pacientes recibieron amoxicilina cada 8 horas. Grupo A y B: representa los resultados generales de ambos grupos. n = número de pacientes.

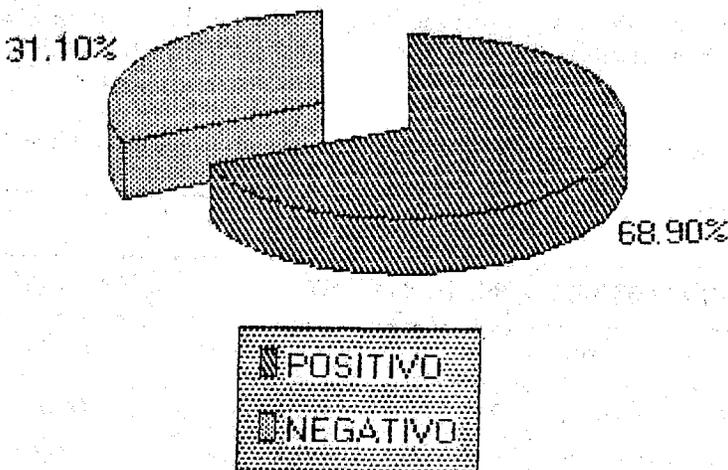


Gráfico No. 2.- Porcentaje de pacientes con antecedentes de ingesta de alimentos contaminados.

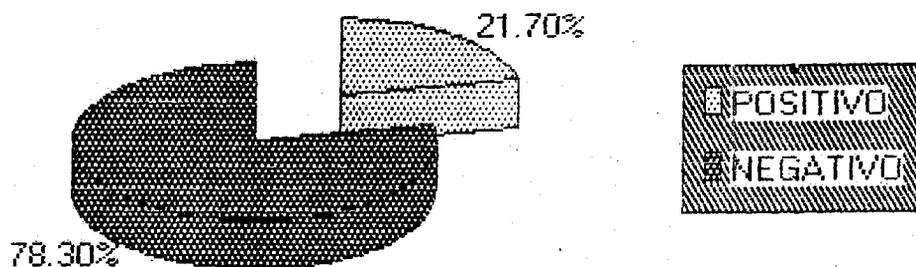


Gráfico No. 3. - Porcentaje de pacientes con antecedentes de contactos con personas diagnosticadas de fiebre tifoidea.

SINTOMA	o/o	SIGNO	o/o	o/o
dolor abdominal	81	fiebre vespertina		87
anorexia	76	fiebre permanente		13
cefalea	73	lengua saburral		26
astenia	66	dolor abdominal a palpación		18
escalofrío	48	congestión faringe		13
mialgias	48	ruidos hidroaéreos aumentados		11
tos	44	hepatomegalia		9
diarrea	42	esplenomegalia		4
estreñimiento	26			
odinofagia	22			
dolor hipocondrio	22			
epistaxis	20			

Cuadro No. 1.- Frecuencia de presentación de los principales síntomas y signos observados en los pacientes de este estudio. El síntoma más frecuentemente observado fue el dolor abdominal (81 o/o). El signo más común fue la fiebre vespertina (87 o/o).

GRUPO	VSG				PCR				hemocultivo			
	normal		aumentado		negativo		positivo		positivo		negativo	
	n	o/o	n	o/o	n	o/o	n	o/o	n	o/o	n	o/o
A	5	38	8	62	0	0	13	100	9	69	4	31
B	11	36	19	64	2	6.6	30	93.4	14	43.7	18	56.3
p = 0.81				p = 0.90				p = 0.22				

Tabla No. 4.- Resultados por grupo de los principales exámenes de laboratorio y microbiológicos. No hubo diferencias estadísticas significativas entre los grupos. n = número de pacientes.

GRUPO	NEUTROFILOS						COPROCULTIVO			
	aumentados		disminuidos		normales		positivo		negativo	
	n	o/o	n	o/o	n	o/o	n	o/o	n	o/o
A	5	41.6	1	8.3	6	50.1	7	54	6	46
B	13	40	4	12.5	15	47.5	9	28	23	72
P = 0.92						P = 0.19				

Tabla No. 5.- Resultados por grupo de los principales exámenes de laboratorio y microbiológicos en el diagnóstico de fiebre tifoidea. No hubo diferencias estadísticas significativas (t-student no pareado) entre los grupos. n = número de pacientes.

DILUCION	ANTIGENO			
	"O"		"H"	
	N	o/o	N	o/o
160	12	26.7	14	33.7
320	17	37.8	17	40.5
640	16	35.5	10	23.8
1280	-----		1	2.4

Tabla No. 6.- Frecuencia de las diluciones a la que las pruebas de los antígenos son positivas. n = número de pacientes. La mayoría de pacientes tienen positiva estas pruebas a la dilución 1/320.

ción clínica en ambos grupos se hizo a través del control de la duración de la fiebre, cefalea, dolor abdominal, adinamia y mialgias. No hubo diferencias estadísticas significativas en estas variables. El control de la eficacia del tratamiento por intermedio de los controles de coprocultivo tampoco fue diferente en ambos grupos. Los datos fueron analizados con el test de student. Los valores de significación se mantuvieron siempre con una $P > 0.60$. (ver tabla No. 7 y gráfico 4).

El análisis estadístico del control de eficacia con los coprocultivos, se hizo con el test exacto de Fisher, pues la prueba del Chi cuadrado no da valores confiables con datos menores de 5. Los resultados de este test demostraron que no hubo diferencia en la eficacia de tratamiento en ambos grupos. El test exacto de Fisher nos dio una $P=1$; lo que significa que hay una seguridad del 100 o/o que ambos esquemas de tratamiento aplicados en los grupos A y B son eficaces (tabla No. 8).

No se observó durante todo el tratamiento con amoxicilina la aparición de algún efecto colateral.

DISCUSION

El estudio evaluó si existen diferencias en el tratamiento de fiebre tifoidea cuando la amoxicilina es administrada a dosis de 150 mg/kg en intervalos de 8 horas versus intervalo de 12 horas por vía oral.

La distribución de los pacientes en cada grupo (el cuadro A recibió amoxicilina 150mg/kg cada 8 horas V.O. y el grupo B recibió 150 mg de amoxicilina cada 12 horas V.O.) se la hizo al azar para evitar sesgos. Los datos de talla, edad y sexo en ambos grupos no fueron estadísticamente diferentes, por ello que los grupos son considerados homogéneos y apropiados para la comparación estadística. Tampoco hubo diferencias significativas en la duración del cuadro clínico de los pacientes de ambos grupos antes de recibir el tratamiento con amoxicilina.

Los resultados muestran que la ingesta de alimentos de higiene dudosa es un importante factor de riesgo para adquirir la enfermedad (un 68.9 o/o de pacientes presentaron este antecedente). Al contrario el contacto directo con personas infectadas parece ser menos importante, aunque se lo debe tener en cuenta en la evaluación del paciente. Los datos epidemiológicos según los porcentajes obtenidos (un 30.5 o/o de pacientes carecían de agua potable; un 11.5 o/o de luz eléctrica; y un 13.5 o/o eliminaban sus excretas a campo abierto), parecen ser un factor de riesgo menos importante en el contagio de la fiebre tifoidea.

Los resultados de los datos obtenidos en la valoración clínica, de laboratorio, bacteriológica y serológica de los pacientes en cada grupo, no mostraron diferencias significativas, apoyando la idea de que los grupos fueron homogéneos y las variables perturbadoras (si es que existían) no afectaban los resultados. Las frecuencias de los síntomas y signos observados en el examen clínico de los pacientes fueron: dolor abdominal 81 o/o; anorexia 76 o/o; cefalea 73 o/o; y

astenia 66 o/o. Los signos más frecuentemente observados fueron: Fiebre vespertina 87 o/o de pacientes lengua saburral 26 o/o y dolor abdominal a la palpación 18 o/o. Entre las pruebas de laboratorio hay que destacar que los valores que más frecuentemente se alteraron fueron la velocidad de sedimentación globular y la presencia de la proteína C reactiva.

Con relación a los valores de antígenos O y H se encontró su positividad en diluciones promedios de 377.7 y 341.43 respectivamente. Sin embargo estas determinaciones mostraron desviaciones estándar muy amplias (215.84 y 257.28 respectivamente), indicando que el ran-

go de estos valores varía entre los pacientes. Generalmente, la reacción de Widal es diagnóstica con títulos de aglutinina anti-O mínimos de 160, sin embargo los mismos no guardan relación con la gravedad de la enfermedad, por lo tanto no es raro encontrar pacientes con fiebre tifoidea grave pero con títulos bajos de estos antígenos y viceversa.

Los resultados positivos de los hemocultivos y los coprocultivos mostraron una sensibilidad de 51,1 o/o (n = 23) y de 64 o/o (n = 29) respectivamente.

Con relación al control de la evolución del cuadro clínico y la eficacia del tratamiento eva-

SIGNOS	GRUPO	PROMEDIO	DESUDIO STANDAR	P
control de temperatura	A	6.1+ - 0.80	2.8	0.66
	B	5.3+ - 0.73	2.5	
control de cefalea	A	2.8+ 0.50	1.1	0.69
	B	3.1+ - 0.83	1.8	
control de dolor abdominal	A	4.0+ 1.07	3.2	0.75
	B	3.6+ - 1.10	3.3	
control de adinamia	A	4.5+ - 1.26	3.7	0.76
	B	4.2+ - 0.81	2.4	
control de mialgias	A	2.8+ 0.99	2.1	0.61
	B	3.8+ - 0.99	2.1	

Tabla No. 7.- Evolución por grupo de la fiebre tifoidea según varios síntomas y signos clínicos evaluados por 12 días luego de iniciado el tratamiento. Los valores indican el valor promedio en días y su intervalo de confianza (95 o/o). A: grupo que recibió amoxicilina cada 8 horas. B: grupo que recibió amoxicilina cada 12 horas. No hubo diferencias estadísticas en el tratamiento de la fiebre tifoidea entre ambos esquemas (t-student no pareado).

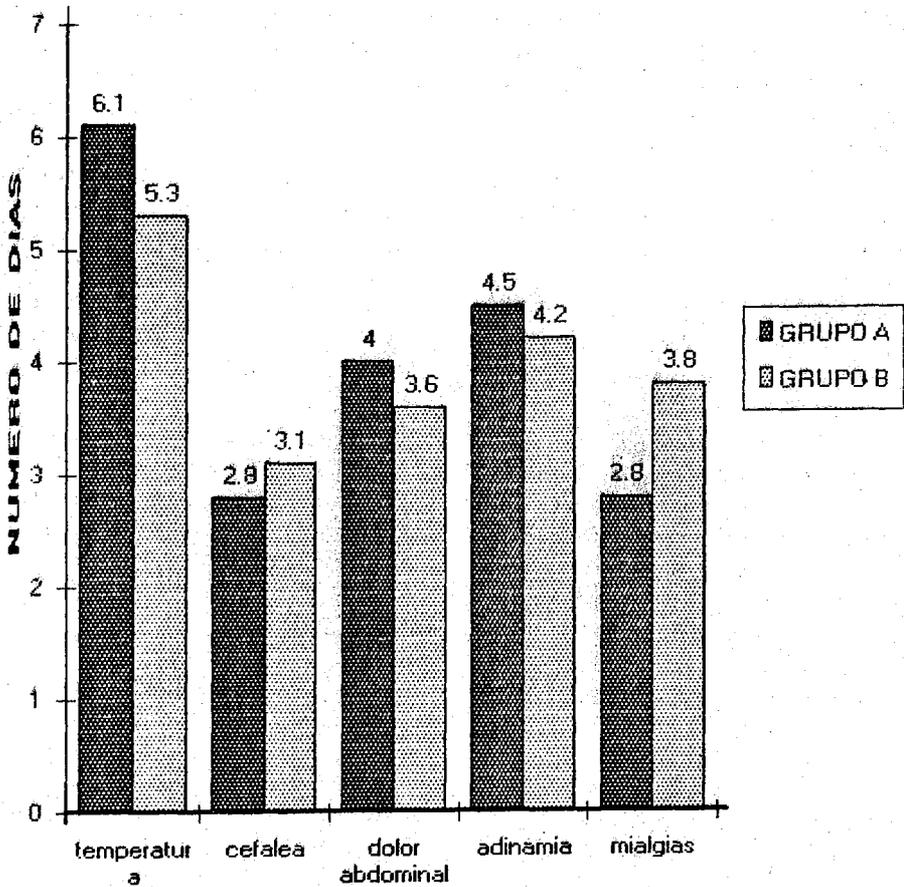


Gráfico No. 4.- Promedio de días en que desaparecieron los síntomas y signos evaluados en este estudio durante el tratamiento de la fiebre tifoidea.

COPROCULTIVO	GRUPO A	GRUPO B	TEST DE FISHER
3 COPROS NEGATIVOS	100 o/o	97 o/o	P = 1
1 COPRO NEGATIVO	0 o/o	3 o/o	

Tabla No. 8.- Control de la eficacia del tratamiento con amoxicilina en la fiebre tifoidea entre los grupos. Los coprocultivos se tomaron una semana después de concluido el mismo y por tres días consecutivos.

luado a través de tres coprocultivos, los resultados estadísticos, no demostraron ninguna diferencia entre los dos esquemas de tratamiento. Efectivamente la temperatura desapareció en un promedio de 6.1 días y 5.3 días ($p = 0.66$) en los pacientes de los grupos A y B respectivamente; la cefalea desapareció en promedios de 2.8 y 3.1 días ($p = 0.69$); el dolor abdominal lo hizo a los 4 días y a los 3.6 días ($p = 0.75$); la adinamia a los 4.5 días y 4.2 días ($p = 0.75$); la adinamia a los 4.5 días y 4.2 días ($p = 0.76$); y las mialgias desaparecieron a los 2.8 días y 3.8 días ($p = 0.61$) en los pacientes de los grupos A y B respectivamente (tabla No. 7).

Los síntomas y signos del cuadro clínico desaparecieron por completo en un promedio de 6.1 días en los pacientes del grupo A, mientras que este resultado se consiguió a los 5.3 días en los pacientes del grupo B ($P = 0.66$) El promedio general, de remisión completa del cuadro (en ambos grupos) una vez iniciado el tratamiento con amoxicilina fue de 5.7 días, con una desviación estándar de 0.56, lo cual nos demuestra la eficacia de este antibiótico como terapia en la fiebre tifoidea.

La eficacia de este tratamiento fue controlada a través de tres coprocultivos consecutivos una semana después de concluido el tratamiento. Para el 100 o/o de pacientes del grupo A y el 97 o/o de pacientes del grupo B se obtuvie-

ron resultados negativos en este examen.

El único paciente del grupo B que tuvo un coprocultivo positivo fue evaluado con controles a las 4, 8 y 12 semanas, obteniéndose coprocultivos negativos. Por lo tanto clínica como microbiológicamente la amoxicilina logró la remisión de la infección en todos los pacientes.

El esquema de administración del antibiótico cada 12 horas lógicamente representa alguna ventaja con relación a los intervalos de 8 horas por la facilidad con que puede ser manejado en los pacientes pediátricos hospitalizados y en los ambulatorios.

Finalmente el estudio demuestra la gran seguridad que tiene el uso de la amoxicilina en los pacientes pediátricos, al no haberse presentado ningún efecto colateral en los mismos durante todo el tratamiento.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró que la amoxicilina en dosis de 150mg/kg es un eficaz antibiótico para el tratamiento de la fiebre tifoidea ya sea administrado en intervalos de 8 ó 12 horas por vía oral. A esta dosis y a esos intervalos el 100 o/o de los pacientes del estudio presentaron la remisión de su proceso infeccioso, sin que ninguno presente además algún tipo de efecto colateral.

Abstract

A comparative study was undergone to investigate the efficacy of oral amoxicillin for the treatment of typhoid fever given at dose of 150 mg/kg every 12 hours or 8 hours. We analyzed 46 pediatric patients that were distributed in two different groups. Group A received a treatment with amoxicillin (Grunamox) every 8 hours and group B did it every 12 hours. The evolution of the disease was evaluated according to clinical parameters previously established. The statistical analysis showed that there was not significant difference in the treatment of this disease in either group (all the patients responded to the treatment). Besides, none of the patients presented side effects due to the antibiotic. In conclusion: we recommend the use of amoxicillin orally every 12 hours as an effective therapy in the treatment of typhoid fever in pediatric patients.

KEY WORDS: Amoxicillin, administration intervals, typhoid fever, children.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pumarola A.; Rodríguez A.; *Microbiología y Parasitología Médica*. Primera edición; Salvat; Barcelona; pag: 405; 1984.
- 2.- Calderón E.; *Conceptos Clínicos de Infectología*. Quinta edición; Méndez; México; pag: 283-285; 1983.
- 3.- Maneghello J.; Fauta E.; *Pediatría*; Cuarta edición; Publicaciones Técnicas Mediterráneo; Santiago de Chile; pag: 639-640; 1991.
- 4.- Vallenas C.; Hernández M.; Efficacy of bone marrow, blood, stool and duodenal contents culture for bacteriologic confirmation of typhoid fever in children. *Ped. Infect. Disease*. 5: 496-498. 1985.
- 5.- Nelson; *Tratado de Pediatría*. Cuarta edición; Artes y Gráficos Ibarra. Madrid. pag: 691. 1985.
- 6.- Wyngaarden, J.; and Smith, L. *Cecil Textbook of Medicine*. 17th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, PA. USA. pp. 1587-1589. 1985.
- 7.- Wingard L.; Brody T.; Larner J.; Schwartz A. *Human Pharmacology: Molecular-To-Clinical*. Mosby Year Book Inc. St Louis, Missouri. 1991.
- 8.- Gordon R.; Regamey C.; and Kirby W. Comparative clinical pharmacology of amoxicillin and ampicillin administered orally. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1: 504-507. 1972.
- 9.- Goodman A.; Rall T.; Nies A.; and Taylor P. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eighth edition. Pergamon Press, Inc. New York. U.S.A. pag: 1065-1093. 1990.
- 10.- Neu H. Amoxicilin. *Ann. Inter. Med.*; 90: 356-360. 1979.
- 11.- Spratt B. Biochemical and genetical approaches to the mechanism of action of penicillin. *Philos. Trans. R. Soc. Lon. (Biol.)* 289: 273-283. 1980.
- 12.- Tomasz A. Penicillin binding proteins and the antibacterial effectiveness of b-lactam antibiotics. *Rev. Infect. Dis.* 8, suppl. 3: S270-S278. 1986.
- 13.- Rakel R.; *Conn's Current Therapy 1991*. W.B. Saunders Company. U.S.A. pp: 123. 1991.

ASPECTOS SOCIALES Y TRATAMIENTO AVERSIVO CON DISULFIRAM EN PACIENTES ALCOHOLICOS

Dr. Gustavo Matute Uria, Médico¹; Dra. Sara Aguinaga Cadena,²
Dra. Jeanneth Arévalo Melo,³ Dra. Carmita Flores Vaca, Médico General,²
Dr. Fausto Miranda Ormaza,

RESUMEN

*Se realiza la investigación de características sociales, y se valora la respuesta aver-
siva con el Disulfiram para su deshabitación en una población de 80 paciente alco-
hólicos, hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Carlos Andrade Ma-
rín (H.C.A.M.), en Quito, desde enero de 1989 hasta diciembre de 1990, encontrán-
dose que el grupo de edad más frecuente del alcoholismo corresponde al de 31 a 40
años correspondiente a un 35 o/o. El mayor número de pacientes son casados con
un total de 60 pacientes correspondiente a un 75 o/o. El nivel de instrucción en la
mayoría de enfermos es primario con un 41.25 o/o. En cuanto a la ocupación la
mayor parte de pacientes (56,25 o/o) corresponde al grupo de obreros y jornaleros.*

*Los síntomas principales producidos por el disulfiram son: rubor, sudoración,
taquicardia en 79 pacientes que corresponde a un 98.75 o/o con variaciones en la
intensidad de estos síntomas, considerándose los grados de leve, moderado e inten-
so.*

*Se encontraron como problemas sociales desencadenantes del alcoholismo a los
problemas familiares, (rupturas conyugales, infidelidades, fallecimiento de un fami-
liar), problemas laborales, económicos y psicológicos.*

-
1. Médico Tratante Servicio de Psiquiatría,
Hospital Carlos Andrade Marín
Profesor de Psiquiatría F.C.M.
 2. Médico General
 3. Médico Residente H.C.A.M.

Introducción

El alcoholismo es un trastorno conductual crónico, manifestado por repetidas ingestas de alcohol respecto a las normas dietéticas y sociales de la comunidad. 1,2, la OMS le ha clasificado como una enfermedad, y es a su vez considerada como uno de los mayores problemas de Salud Pública, ya que no solo afecta al individuo en las áreas física, mental y social, sino a la familia y a la sociedad, 2,3,4.

El problema del consumo del alcohol ha sido valorado mediante criterios morales y justificaciones psicológicas. 5

En nuestro medio, el consumo de bebidas alcohólicas es un hecho aceptado y promovido. Está ampliamente documentada la influencia del alcohol sobre el campo sanitario, social y laboral. González Meléndez y sus colaboradores plantean que el promedio de vida del alcohólico se reduce en 12 años; es la segunda causa del suicidio, constituye el factor precipitante del divorcio, violencia familiar, y es facilitador de normas delictivas, 6,7.

El consumo mundial del alcohol se ha incrementado desde 1950 debido a la difusión de los medios de comunicación social, lo que promueve indirectamente el consumo de alcohol 9,10, 11,12, por lo tanto la reducción del alcoholismo forma parte de una política social, 13.

Por este motivo en todos los países se ha implementado estrategias para lograr una mejor comprensión del alcoholismo aunque en términos generales se puede decir que la investigación epidemiológica ha sido predominante descriptiva y todavía es poco lo que se conoce sobre este importante problema 4,12.

Los efectos nocivos del alcoholismo son muy variados, así encontramos que los hijos de mujeres alcohólicas han presentado un conjunto de anomalías físicas y del desarrollo conocidas como síndromes alcohólico fetal (SAF) 14,15. En

pacientes menores de 50 años puede desarrollar una miocardiopatía congestiva igual que arritmias auriculares, ventriculares, 16.

El tratamiento del paciente alcohólico es frustrante produciéndose recaídas frecuentes y perdiéndose la expectativa del éxito o recuperación. "El paciente es el responsable tanto del problema como de la solución" la impugnación de los fracasos no recae sobre el tratamiento empleado, sino sobre el enfermo que lo ha recibido. 17

El Disulfiram (Antabus), es una sustancia compuesta por 500 mg de bisulfuro de tetraetil-tiuran, es una droga que produce efectos desagradables cuando el paciente bajo tratamiento ingiere al mismo tiempo el alcohol etílico. La acción del medicamento se caracteriza por bloquear al metabolito del alcohol en la etapa de acetaldeído lo que produce una elevación hasta de 10 veces este metabolito en la sangre, el exceso del acetaldeído produce las reacciones tóxicas del disulfiram. Las reacciones aversivas están relacionadas con la dosis del antabus y la cantidad del alcohol ingerida. El efecto puede prolongarse hasta dos semanas después de haberse administrado la última dosis de disulfiram, los síntomas que presenta son: enrojecimiento de la cara (rubor), hipotensión, sudoración, náusea, taquicardia, vómito, sensación de angustia, intranquilidad, hiperventilación, visión borrosa, confusión, en algunos casos grave depresión respiratoria y paro cardíaco. 18, 19, 20, 21, 22, 23.

Hipótesis

El alcoholismo corresponde a una patología psiquiátrica frecuente en nuestro medio.

Los problemas sociales, personales, familiares, laborales, que ocasionan el consumo del alcohol, hacen que sea necesario un estudio exhaustivo de este trastorno.

Los tratamientos realizados únicamente con

psicoterapia no son suficientes, siendo necesario en muchos pacientes administrar disulfirán cuyo efecto tóxico aversivo produce un tiempo más prolongado de abstinencia.

Objetivos del estudio

1. El objetivo principal del presente trabajo es investigar las características epidemiológicas sociales de los pacientes afectados (edad, sexo, estado civil, nivel de instrucción, ocupación).
2. Observar las acciones del disulfirán en pacientes alcohólicos en un programa de deshabituación.
3. Conocer los efectos aversivos del disulfirán en el tratamiento del alcoholismo.
4. Tratar de encontrar un tratamiento eficaz para el alcoholismo con el uso del disulfirán, considerando que esta enfermedad tiene un tratamiento múltiple.

Material y Métodos

Se estudió una población de 80 pacientes alcohólicos ingresados en el servicio de psiquiatría del HCAM de Quito en el período comprendido desde enero de 1989 hasta diciembre de 1990, todos los cuales en este tiempo fueron ingresados para tratamiento aversivo de deshabituación o como consecuencia de algún síndrome psiquiátrico ocasionado por el alcoholismo.

lismo.

El programa incluye 80 pacientes varones (100 o/o) cuyas edades varían entre 18 y 70 años.

El tiempo de permanencia en el servicio fluctúa entre 8 a 35 días. En este estudio se administró dosis de 500 mg. de disulfirán durante 7 a 10 días previamente a la ingestión de alcohol etílico, en ayunas. La dosis de disulfirán para producir efecto aversivo fue de 500 a 1000 mg (1 a 2 tabletas de antabus administrados con 15 a 60 cm de alcohol etílico en dosis crecientes de acuerdo con la reacción aversiva en cada paciente).

Además se utilizó el método descriptivo, realizando una investigación retrospectiva mediante la aplicación de un formulario previamente elaborado de la revisión de cada historia clínica.

Los datos obtenidos se llevaron a tablas estadísticas para asociar las variables controladas, cuantificar su relación, medir su proporción respecto a la población estudiada y de los resultados se extrajeron conclusiones.

Resultados

A continuación aparecen las tablas donde se cuantifican los resultados de la investigación realizada.

TABLA No. 1
EDAD EN GRUPOS

	No. Pac.	o/o
TOTAL	80	100.00
DE 18 A 30 AÑOS	12	15.00
DE 31 A 40 AÑOS	28	35.00
DE 41 A 50 AÑOS	17	21.25
DE 51 A 60 AÑOS	17	21.25
MAS DE 61 AÑOS	6	7.50

**TABLA No. 2
ESTADO CIVIL**

	No. Pac.	o/o
TOTAL	80	100.00
CASADO	60	75.00
SOLTERO	10	12.50
DIVORCIADO	4	5.00
UNION LIBRE	6	7.50

**TABLA No. 3
NIVEL DE INSTRUCCION**

	No. Pac.	o/o
TOTAL	80	100.00
IGNORADO	2	2.50
NINGUNO	3	3.75
PRIMARIO	33	41.25
SECUNDARIO	25	31.25
SUPERIOR	17	21.25

**TABLA No. 4
CATEGORIA DE OCUPACION**

	No. Pac.	o/o
TOTAL	80	100.00
INACTIVOS	4	5.00
PROFESIONALES	10	12.50
PERSONAL ADMINISTRATIVO	21	26.25
TRABAJADOR DE LOS SERVICIOS OBREROS Y JORNALEROS	45	56.25

TABLA No. 5
EDAD DE INICIO DE INGESTA ALCOHOLICA

	No. Pac.	o/o
TOTAL	80	100.00
IGNORADO	1	1.25
DE 18 A 30 AÑOS	61	76.25
DE 31 A 40 AÑOS	12	15.00
DE 41 A 50 AÑOS	5	6.25
DE 51 A 60 AÑOS	1	1.25

TABLA No. 6
PROBLEMA SOCIAL DESENCADENANTE

	No. Pac.	o/o
TOTAL	80	100.00
IGNORADO	6	7.50
PROBLEMA LABORAL	25	31.25
PROBLEMA ECONOMICO	3	3.75
PROBLEMA PSICOLOGICO	11	13.75
PROBLEMAS FAMILIARES	35	43.75

TABLA No. 7
INGRESOS ANUALES AL SERVICIO

	No. Pac.	o/o
TOTAL	80	100.00
UN INGRESO	70	87.50
MAS DE DOS INGRESOS	10	12.50

TABLA No. 8
TIEMPO DE HOSPITALIZACION EN DIAS

	No. Pac.	o/o
TOTAL	80	100.00
HASTA 8	20	25.00
DE 9 A 15	16	20.00
DE 16 A 21	35	43.75
DE 22 A 35	9	11.25

TABLA No. 9
RESPUESTAS AL DISULFIRAM

	No. Pac.	o/o
Rubor, Sudoración, y taquicardia	79	98.75
Náusea e Hipotensión	66	82.50
Vómito, Epigastalgia, Angustia, Cefalea, Malestar general.	48	60.00
Ninguna Sintomatología	1	1.25

TABLA No. 10
INTENSIDAD DE RESPUESTA

	No. Pac.	o/o
LEVE	80	100.00
Rubor Sudoración Taquicardia	13	16.25
REGULAR	18	22.50
Rubor Sudoración Taquicardia Náusea Hipotensión		
BUENO	48	60.00
Rubor Sudoración Taquicardia Náusea Hipotensión Vómito, Epigastralgia Angustia, Cefalea Malestar General Mareo		
NINGUNO	1	1.25

Discusión

1. La distribución de la población estudiada por edades corresponde a grupos de 18 a 30 años; 31 a 40; 41 a 50; de 51 a 60; y más de 61 años (tabla No. 1) el grupo de mayor presentación del alcoholismo corresponde a pacientes comprendidos entre 31 y 40 años con un porcentaje de un 35 o/o, los siguientes grupos de 41 a 50 años y de 51 a 60 años tienen una frecuencia de un 21.25 o/o

cada uno. Los grupos con menor incidencia de alcoholismo son los comprendidos en las edades de 18 a 30 años con un 15 o/o y de más de 17 años con un 7.50 o/o.

Si comparamos con los hallazgos del estudio realizado en el servicio de Psiquiatría del Hospital "Isidro Armas" en Cuba, encontramos que ellos destacan que la mayor incidencia de alcoholismo es en las edades de 40 a 49 años con un 37,5 o/o las personas jóvenes

- en nuestro medio comprendidas entre los 18 y 30 años alcanzan un porcentaje de consumo de alcohol del 15 o/o en tanto que en el grupo Cubano es apenas del 2,5 o/o los grupos comprendidos entre los 31 a los 60 años corresponden a un 77.50 o/o que es menor que en el grupo Cubano comprendido entre 30 y 59 años que alcanza un 93 o/o.
2. En relación al estado civil se encontró que el mayor porcentaje de pacientes alcohólicos son casados correspondiente a un 75 o/o (tabla No. 2) los pacientes solteros alcanzan el número de 10 con un 12,5 o/o; Unión libre 7,5 o/o y divorciados un 5 o/o.
 3. En cuanto al nivel de instrucción el mayor porcentaje tiene instrucción primaria con un 41,25 o/o (tabla No. 3), el nivel secundario con un 31,25 o/o, seguido el nivel superior con un 21,25 o/o.
 4. En la Categoría de Ocupación observamos que el 56,25 o/o correspondió a Trabajadores de los Servicios, Obreros y Jornaleros, teniendo en segundo lugar al Personal Administrativo con un 26,25 o/o (tabla No. 4).
 5. Observamos que la edad de inicio de la ingesta alcohólica se presenta entre la edad comprendida de 18 a 30 años con un 76,25 o/o (tabla No. 5).
 6. Con respecto al problema social desencadenante encontramos que el principal es el problema familiar como son las rupturas conyugales, infidelidades, y fallecimiento de un familiar que corresponde al 43,75 o/o, seguido por el problema laboral con un 31,25 o/o (tabla No. 6).
 7. Encontramos que un 87,50 o/o tuvieron un solo ingreso al servicio (tabla No. 7).
 8. El mayor tiempo de permanencia en el servicio fue de 16 a 21 días con un porcentaje de 43,75 o/o (tabla No. 8).
 9. En cuanto a las respuestas al disulfiram debido a la sintomatología que presentaron se las clasificó en tres grupos, Respuesta leve: en la cual aparece rubor, sudoración, y taquicardia. Respuesta Moderada: encontramos los tres síntomas anteriores más náusea e hipotensión, y Respuesta Buena: que comprende los cinco anteriores más vómito, epigastralgia, angustia, malestar general y cefalea. En este estudio se encontró que el 60 o/o de los pacientes presentaron una buena respuesta aversiva al Disulfiram; el 22.50 o/o presentó una respuesta regular y el 16,25 o/o una respuesta leve. Únicamente un 1,25 o/o no presentó ninguna respuesta al medicamento (tabla No. 10).
- ### Conclusiones
1. En nuestro medio en esta muestra el grupo de mayor consumo se encuentra entre los 31 y 40 años, no existe otro trabajo en nuestro ambiente que corrobore este hallazgo, son personas de mediana edad, que se encuentran en una correspondencia productiva.
 2. Se observa también que en las edades media de la vida de los 30 a los 60 años el consumo del alcohol es más elevado que en las edades extremas como son los de 18 a 30 años y pasados los 61 años. Estos hallazgos corresponden a esta muestra específica que no tiene correlación con hallazgos en trabajos de campo. Además los pacientes alcohólicos que ingresan al H.C.A.M. en su mayoría son pacientes para tratamiento y rehabilitación, es decir no constituyen el Universo de los pacientes que consumen licor en estas edades.
 3. En esta muestra el mayor porcentaje de pacientes son casados.
 4. La instrucción en la mayoría de pacientes es primaria.
 5. La ocupación de estos enfermos que en su mayoría corresponde a trabajadores de los Servicios, Obreros y Jornaleros.
 6. En esta Investigación se ha encontrado que

el principal problema que incide en el consumo de alcohol se relaciona con "Conflictos Familiares" (rupturas conyugales, infidelidades, y fallecimiento de familiares).

El nivel cultural, educacional y la ocupación influyen definitivamente para el aumento del consumo.

7. En relación con el tiempo de permanencia se aprecia una estadía promedio en el Hospital de 16 a 21 días.
8. La respuesta del Disulfiram en la mayoría de pacientes fue efectiva. Concluyéndose que la utilización de esta substancia aversiva es in-

dispensable en el tratamiento de los pacientes alcohólicos.

Recomendaciones

1. Hacer estudios de consumo de alcohol en Instituciones en donde se ha observado la mayor ingestión con el fin de realizar programas de Prevención y dar ayuda terciaria.
2. Hacer un registro de valoración del registro del alcohol en las fichas médicas de las unidades de salud, para detectar tempranamente el hábito alcohólico.

SUMARY

It fulfil the investigation about social characterizes, so it value the aversion answer whit the DISULFIRAM to its distance in the population of eighty (80) alcoholism patients, they hospitalized in study of mental Ailments Service of Carlos Andrade Marin (H.C.A.M.) Quito, since January 1989 until december 1990, and we find with the most frecuency alcoholisage group corresponded between thirty one two forty years (31 to 40 years) same as thirty five percent 35 o/o.

The bigger number of patients are married with a total of sixty patients (60) belongs to seventy five percent (75 o/o). The instruction level in the most ill-persons are primary whit a forty one.

Twenty five percent (41.25 o/o) as much of the most occupation patients part fifty six, twenty five percent (56.25 o/o) correspond to the workers, workmen and salaries persons groups.

The principal symptomts produced by the DISULFIRAM are blush, aweatand taquicathies seventy nine patients (79) same as ninety eight, seventy five percent (98.75) whit intensity variations of these symptoms, we consider light, moderate and intense levels.

We found like dischains social problems of the alcoholism in the families troubles (conjugal, infidelities and familiar deaths) workshps, economics and psicologies problems.

BIBLIOGRAFIA:

1. Abreu, C.: et al.: "Alcoholismo en el área Orlando Santana del Mariel" Rev del Hosp. Psiquiátrico de la Habana. 30: (14), pág. 559-560. Octubre-Diciembre 1989.
2. Moya, L.: "Alcoholismo". Trabajo investigación, Quito. 5 pág. 1983.
3. Moya, L.: "Criterio, Diagnósticos, alcoholismo y sus complicaciones" Pág. 10, Quito 1984.
4. Guimaraes, L.: "Opiniones sobre uso de bebidas alcohólicas y alcoholismo entre estudiantes Universitarios" Ed. Med. y Salud. 23: (4), pág. 406-410. Octubre-Diciembre 1989.
5. Estrella, E.: "Cultura y Alcoholismo" Rev. Estu-

- dio de Salud Mental, pág 127. Quito, 1982.
6. Auba, J.: "Alcoholismo, prevención desde atención primaria. *Med Clínica* 94: (6), pág. 230-233, Feb. 1990.
 7. Rodríguez, P.: "Problemática Social del Alcoholismo en una población de alcohólicos" *Rev. del Hosp. Psiquiátrico de la Habana*, 39 (1). Pág. 91-102, Enero-Marzo 1988.
 8. Rico, M.: "Pacientes con trastornos por consumo de alcohol" *Med. Integral*. 18 (7): 277-284, 1991.
 9. Reginal, G.: "Consumo de alcohol tendencias mundiales". *Foro mundial de la Salud*, 12 (1): 106-111, 1991.
 10. Engelsatn, E.: "La política sobre el alcohol en los Países Bajos, en ataque por tres frentes". *Foro mundial de la Salud*. 11 (3): 259-265, 1990.
 11. Ivanents, N.; et al.: "La nueva política de la URSS sobre bebidas alcohólicas". *Foro Mundial de la Salud*. 11 (3): 248-254, 1990.
 12. Pierre, V.: "La publicidad de las bebidas alcohólicas en Francia". *Foro Mundial de la Salud*. 11 (3): 244-247, 1990.
 13. Levin, B.; et al.: "Inciertos resultados de la campaña antialcohólica de la URSS". *Foro Mundial de Salud*. 11 (3): 255-258, 1990.
 14. Bay, N.; et al.: Efectos de la exposición prenatal del alcohol sobre el crecimiento y morfología del recién nacido". *Pediatric*. 28 (3): 149-153, Septiembre 1989.
 15. Thompson, W.: "El consumo del alcohol en las mujeres embarazadas y sus peligros". *Boletín med de ipp* f. 24 (4): Agosto 1990.
 16. Philip, A.; et al.: "Evaluación del dolor torácico agudo en la intoxicación alcohólica" *Cardiovascular Rev. Ws Reports*. 9 (9): 442-447, Octubre 1988.
 17. Oliveros, S.: "Tratamiento del Alcoholismo" *Med Clínica*. 97 (11): 418-421. Octubre 1991.
 18. González, R.; et al.: "Recursos aversivos en el tratamiento del alcoholismo". *Rev del Hosp. Psiquiátrico de la Habana*. 30 (3): 363-378, julio-sept. 1989.
 19. González, R.: "Tratamiento del alcoholismo". *Rev del Hosp. Psiquiátrico de la Habana*. 30 (4): 521-540, Oct-dic 1989.
 20. Goodman y Gilman.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. ED. Panamericana, 390-391, Buenos Aires, 1982.
 21. Mendoza.; et al.: "El Síndrome Acetaldeído en el tratamiento con disulfiram". *Rev del Hospital Psiquiátrico de la Habana*. 28 (1): 83-93, Enero-Marzo 1987.
 22. Heinz, M.; et al.: "Los efectos del alcohol y sus interacciones con los fármacos". *Salud Mental*. 10 (4): 67-75.
 23. Paschoal, L.; et al.: "Estudio Clínico controlado Duplo-Cego paralelo con Disulfiram, suspensión versus placebo en pacientes ascórbicos. Avalisado de afeitos colaterais após ingestão de disulfiram". *Rev. RBM. Re. bras. med.* 42 (7): 65-81, julio 1985.
 24. Freedman, L. et al.: *Compendio de Psiquiatría*. Ed Salvat. 434-435, Barcelona, 1989.

TEMAS DE ACTUALIDAD

EL COLERA EN LA HISTORIA MEDICA ECUATORIANA

Eduardo Estrella¹**Resumen:**

Esta es la historia de una enfermedad que hasta el mes de Febrero de 1991 no se había presentado de cuerpo entero en el país, pero que de tiempo en tiempo, desde las fronteras de otras repúblicas americanas, enviaba sus mensajes de muerte y desolación. En el pasado, las noticias de la presencia de ese animal sediento de líquidos vitales, conmovió la conciencia de la población y propició la movilización de la pobre organización sanitaria, que en medio de discusiones nunca acabadas, preparó un arsenal de antiguos y nuevos remedios, dictó una serie de repetidas o inéditas disposiciones y pidió la intervención divina, para enfrenar una batalla que nunca se dio. En Febrero de 1991, el cólera inició su primera visita al Ecuador, sin embargo, desde el siglo pasado siempre estuvo presente en la mente de los médicos y en la temerosa conciencia de la población. Veamos la cronología de una amenaza repetida.

1833: Epidemias y rogativas en la Naciente República

La amenaza viene desde Cuba, tres años después del nacimiento del Ecuador republicano. Efectivamente, según declara el Ministro del Interior y Sanidad: "el Cólera Morbus que ha sacrificado millones de seres vivientes en Asia y Europa, ha tocado la isla de Cuba", existiendo la posibilidad de su extensión a Sudamérica. El gobierno ordena que se organicen en todos los cantones unas Juntas de Sanidad y aconseja una serie de medidas tomadas de las normas

adoptadas en Europa y que publica en la *Gaceta del Estado*. Ante la eventualidad de que la epidemia se propague a Panamá y de ahí a los puertos de la Costa del Pacífico, la Junta de Sanidad de Guayaquil decide la inspección de los barcos procedentes del norte, para lo que establece una posta en la isla de Puná. En Quito preocupa mucho la situación higiénica, por lo que se ordena que se "cuide la sanidad de los alimentos", que se realice en forma más higiénica el desposte del ganado destinado a las carnicerías públicas, y sobre todo se pide al Jefe del Escuadrón que

guarneece la capital, "que las estercolaciones de los caballos" no se arrojen a las calles ni a las quebradas del centro de la urbe. Del extranjero llegan noticias cada vez más preocupantes, por lo que el Concejo Municipal de Quito, "considerando que el eficaz y único medio para evitar la invasión del cólera es recurrir al Ser Supremo por intercesión de la Soberana Imagen de las Mercedes, protectora de la ciudad, acuerda realizar una procesión solemne y una novena, para lo cual autoriza los gastos necesarios".

El frente común establecido por el control del puerto de Guayaquil, los llamados al mejoramiento de la higiene de las ciudades y las rogativas, probablemente dieron efecto, ya que la epidemia de Cuba no surcó las aguas del Caribe, ni llegó a Panamá, ni infectó los puertos del Pacífico. El médico francés Dr. Abel Victorino Brandín, Profesor de la Facultad de Quito, preparó y publicó en ese año una valiosa obra titulada: *"De los primeros socorros que han de darse a las personas acometidas del Cólera Morbo Asiático y de los medios preventivos"*.

1837: Alarma en el Hospital de Guayaquil

París sufría en 1836 la acción devastadora del cólera y estas noticias llegaban al país lenta pero persistentemente. En Guayaquil continuaba en acción la Junta de Sanidad, siendo uno de sus miembros Dn. Francisco Ramón Roca futuro Presidente de la República, de quien se decía — lo transcribe el historiador Mauro Madero—, "que en esas épocas tristes se había puesto constantemente al lado de la humanidad y del bien público". Pero la alarma cundió en la ciudad el 7 de Julio de 1837 cuando los médicos del Hospital de Caridad, diagnosticaron el Cólera Morbus en uno de sus enfermos. La Junta de Sanidad se reunió de urgencia y redobló sus acciones; el enfermo murió a las pocas horas de ser diagnosticado y fue sepultado inmediatamente. Que los médicos se

equivocaron o no —dice Madero—, la verdad es que el cólera no hizo ninguna otra víctima en Guayaquil. A la distancia de la época se puede decir que el diagnóstico realizado solo fue clínico, y que hay otras entidades que pueden dar manifestaciones comparables. Para el diagnóstico del agente causal, la medicina tuvo que esperar muchas décadas, ya que recién en 1883 el bacteriólogo Roberto Koch, radicado en Berlín, hizo esta identificación, y en 1892 el higienista Max von Pottenkofer señaló todos los factores que deben participar para que la enfermedad alcance a invadir el organismo humano.

1849: El cólera se trasmite por correspondencia

Una dura polémica sobre las formas de transmisión de la enfermedad mantuvieron en ese año las autoridades del país, ya que para hacer frente a la amenaza de extensión de una epidemia que azotaba Panamá y el Chocó, el gobierno dispuso el rechazo de toda la correspondencia procedente de esos lugares. El Gobernador de Guayaquil, después de tomar las medidas pertinentes para la protección del puerto, pidió al Ministro del Interior la suspensión del rechazo de la correspondencia, ya que decía —así lo transcribe el historiador Samaniego—: "está demostrado por razones químicas y por la constante experiencia que las fumigaciones que se hacen en el papel y las inmersiones en agua salada y vinagre, desvirtúan irresistiblemente cualquier especie de impregnación o contagio". La referencia a estas pruebas experimentales no convencieron a las autoridades centrales que negaron la petición del Gobernador, "ya que los pareceres técnicos de la medicina sobre las formas de transmisión todavía no eran muy seguros". No se conoce sobre la participación de los médicos en esta polémica, pero lo que se sabe es que circuló la siguiente receta como remedio óptimo y seguro para el Cólera Asiático: 3 granos de flor de azufre

y 3 granos de carbón molido que debían tomarse con agua azucarada.

1850: Entran en escena los Cayapas

El cólera se extiende por Colombia y amenaza con un viaje hacia el sur; las autoridades organizan una Comisión Médica a la que se encarga "trabajar el método preservativo del Cólera asiático". Esta Comisión presenta un informe en el que se expresa que son inútiles las medidas como los cordones sanitarios, cuarentenas y secuestros, "que a más de poner embarazos y dificultades al comercio, no son obstáculo para esta epidemia". Ya se sabía en esa época, como se conoce actualmente, que el cierre de las fronteras y otras medidas que prohíben el movimiento de personas, comúnmente no son justificables. La Comisión sugiere que se establezca una Junta de Sanidad, que se tomen medidas higiénicas preventivas y que en cada barrio de la ciudad (eran seis principales) se organicen una posta médica u "hospital".

A mediados de año la alarma creció notablemente ya que el Gobernador de Esmeraldas denunció la presencia entre el pueblo indígena Cayapa de una peste que llamaban "bicho" y que temía que fuera Cólera. Se hizo una inspección de la zona constatando que efectivamente existía entre los indígenas una enfermedad que se manifestaba por dolores de vientre, vómitos y diarreas, que podía ser atribuible al Cólera. La enfermedad causaba poca mortalidad, por lo que se fue disipando; el temor, se trataba de un trastorno conocido en el país desde la época prehispánica, el "bicho o mal del valle", que se considera que es el resultado de una parasitosis, producida por una infestación masiva de amebas según algunos investigadores por oxiuros según opina con mayor propiedad el Dr. Luis A. León. El caso es que aparte de los síntomas descritos, el bicho produce una necrosis del recto, que se "curaba" desde la época colonial con supositorios de limón, ají y pólvora en vehículo de jabón o manteca... Con estos tratamientos o sin ellos,

el bicho comenzó a desaparecer entre los Cayapas, que reasumieron su rol de pueblo olvidado. Hacia finales del año, se desvanecieron los temores de la extensión de la epidemia de Cólera desde Panamá o Colombia y el país volvió sus ojos al espectáculo de las habituales contiendas políticas.

1873: El mejor remedio para el mal es la leche

Nos encontramos en plena época garciana, presenciando los esfuerzos desplegados para conseguir la modernización de la medicina nacional. Se ha reorganizado el hospital "San Juan de Dios" y han sido contratados los eminentes profesores franceses Gayraud y Domec para reformar la enseñanza de la medicina en la Facultad de Quito. El vivo interés por la introducción del positivismo médico europeo, se expresa en la difusión de los avances de la ciencia, y es así como en el periódico oficial se reproduce el artículo titulado: "*Nuevo descubrimiento para la curación del cólera*", en el que se refiere un novedoso método aplicado en el extranjero, la transfusión de leche. He aquí la receta transcrita por el Dr. Paredés Borja: 220 gramos de leche de vaca previamente calentada a 100° y administrados mediante jeringuilla en una vena abierta al efecto. El creador del método Dr. Hodder refiere haber tratado dos casos con excelentes resultados. No está por demás señalar que este método nunca fue aplicado en el país.

1887: La amenaza viene desde el Sur.

El mes de Agosto circularon noticias de que el Cólera Asiático había invadido el puerto de Talcahuano, en Chile, por lo que las autoridades de Guayaquil tomaron las medidas necesarias para precautelar la ciudad. Aquí entró en acción la recién creada Facultad de Medicina, cuyos profesores elaboraron un importante Informe conteniendo las medidas higiénicas para prevenir la enfermedad. Probablemente por primera

ocasión se utilizó la prensa para presentar los pormenores de este documento y ofrecer al público una información adecuada de lo que se debía hacer. En esta oportunidad, felizmente, el Cólera no tocó tierras ecuatorianas. En los años 1888, 1899 y 1904, aparecen pequeñas notas sobre el cólera en otros países y se llama la atención sobre las medidas que deben tomarse a nivel local.

1935: Enteritis coleriforme: Entre mangos y aguas turbias

Por algunas décadas se dejó de hablar del Cólera, pero en Diciembre de 1935 en plena época de mangos y adelantadas lluvias invernales, en Babahoyo se inició una grave epidemia caracterizada por vómito, diarrea y alta contagiosidad. Alguien supuso que podría ser el Cólera. La epidemia ascendió rápidamente la cordillera y se instaló en los valles andinos, Riobamba, Ambato, Latacunga y Quito fueron atacadas, pero parece que prefirió las templadas tierras de la provincia del Tungurahua, donde según el informe del Delegado de Sanidad enfermaron 10.000 personas; en la provincia de León (actual Cotopaxi) se reportaron 351 casos y en el Hospital "San Juan de Dios" de Quito ingresaron algunos pacientes. Los métodos y las autoridades se alarmaron, naturalmente.

El Delegado de Sanidad del Tungurahua, observó con mucha agudeza la evolución de la enfermedad en su provincia, señalando que se transmitía tan rápidamente como la gripe, que afectaba únicamente a los adultos y que la mortalidad era casi nula. No podía ser Cólera, ya que además los pacientes se reponían a los pocos días, lo que también se comprobó en el hospital de Quito. En principio, la causa fue achacada a los mangos, por lo que fueron proscritos en Quito, pero el Dr. Martínez, Delegado de Ambato, opinaba que no podían ser los mangos, ya que gustando tanto a los niños esta sabrosa fruta, ellos habrían sido las primeras víc-

timas; para él eran los viajeros que venían de la Costa ya contagiados, los causantes de la difusión de la enfermedad.

A comienzos de Enero de 1937 a declinar la enfermedad, que fue calificada como Enteritis Coleriforme; además, el germen causante de los iniciales casos de Babahoyo fue identificado por el Dr. Enrique Sayago, Director de Sanidad del Litoral; se trataba de un bacilo del grupo coli-tífico, clase salmonella, tipo Morgan. Después de reportar este hallazgo de laboratorio, el Dr. Sayago hizo la siguiente exposición sobre el origen de la epidemia y su control, que a más de 50 años de haber sido escrita, sigue siendo una cruda realidad: "Es un hecho irrefutable que esta epidemia tiene un origen hídrico y esto es debido a la pésima calidad de sus aguas que se consumen en toda la región. Babahoyo cuenta con una provisión de agua sin purificación antes de pasar al consumo público y es por esto que recomendaría —pide al gobierno—, se exija al Municipio de Babahoyo y así mismo a todos los municipios de la República, que provean a la población con instalaciones de aprovisionamiento de agua, los sometan a purificación por medio de cloro, instalando aparatos usados hoy en el mundo entero, con lo que se evitará las continuas y graves epidemias que se desarrollan especialmente en las poblaciones del Litoral, como disenterías, epidemias tíficas y paratíficas, y la que acaba de sufrir la provincia de Los Ríos"

Febrero de 1991: Para el cólera no hay fronteras

El año 1991 despertó amenazante en la vecina república del Perú. El vibrión, desde el Pacífico, inició una guerra que la tenía sobradamente ganada por los favores de la miseria, el hambre y la desesperanza. Visitó las playas, los pueblos jóvenes de las ciudades costeñas, conmovió a la antigua capital virreinal y amenazó con borrar fronteras extendiendo su marcha sangrienta por todos los puntos cardinales. En las primeras

semanas de Febrero, los heraldos del miedo tocaron sus trompetas en el Ecuador y el país entero se dio cuenta de lo bien preparado que estaba el camino para que el vibrión cruzara la frontera y reconociera una historia mil veces repetida: basura, aguas contaminadas, desaseo, carencia de servicios básicos y escasa conciencia sanitaria de la población. Los ilusos y los políticos hablaron de cerrar la frontera, vacunar a toda la población y culparon al gobierno por lo nunca hecho o por lo que se pretendía hacer. Por sobre las palabras y los discursos el Cólera llegó dando gritos de júbilo, se esparció por los suburbios de los pueblos y las ciudades de la Costa, ascendió la cordillera y sembró la desolación y la muerte entre las comunidades indígenas, reeditándose la misma sensación de impotencia de hace quinientos años cuando llegaron la viruela, el sarampión y otras enfermedades que acabaron de un manotazo con la población americana que carecía de inmunidad para esas desconocidas infecciones. Entre Febrero y Junio de 1991, de acuerdo con las estadísticas oficiales se produjeron 26.186 casos en las provincias con brote epidémico, con un total de 399 defunciones y un índice de letalidad de 1.50/o. Al vibrión le parecieron buenos estos aires, estas suciedades y estos olvidos, y decidió quedarse a vivir plenamente en el país.

Bibliografía y Documentación

1. Archivo del Museo Nacional de Medicina (AMNM). Informe del Director de Salud al Ministro de Previsión Social, Quito 15 de Junio de 1937. Informe de la Delegación de Sanidad de la Provincia de León 1935, 1936;37. Informe del Delegado de Sanidad de la Provincia del Tungurahua 1936. En: Dirección de Salud. Partes e Informes Diarios 1937. 0204020159. fs. 254, 449.
2. Archivo del Museo Nacional de Medicina (AMNM). Informe del Director de Sanidad del Litoral al Sr. Ministro de Gobierno. Guayaquil 10 de Diciembre de 1935. En: Dirección de Salud. Oficios Despachados II Trimestre 1935. 0201010016. fs. 756 y s.
3. Arcos Gualberto. *Evolución de la Medicina en el Ecuador*. Quito, Ed. Casa de la Cultura, 1987, 3a. ed.
4. Estrella, Eduardo. *Medicina y Estructura Socio-económica*. Quito, Ed. Belén, 1981.
5. Estrella, Eduardo. *La Medicina en los primeros años de la República: 1830-1835*. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito) 6 (2): 129-143, 1981.
6. León, Luis A. Capítulos sobre la Medicina en la Epoca Colonial, Ecuador (1531 - 1822). *Terapia* (Quito) 24 (1): 7-47, 1974.
7. Madero, Mauro. *Historia de la Medicina en la Provincia del Guayas*. Guayaquil, Ed. Casa de la Cultura, 1955.
8. Naranjo, Plutarco. *La Salud en el Ecuador. Informe del Ministro de Salud a la Nación*. Quito, Ministerio de Salud, 1991.
9. Paredes Borja, Virgilio. *Historia de la Medicina en el Ecuador*. Quito, Ed. Casa de la Cultura, 1963. 2 vols.
10. Porrua Velásquez, Francisco. *Historia de la Epidermia llamada Cólera Morbo que ha sufrido Sevilla en el año 1833*. Sevilla, Imprenta de Don Mariano Caro, 1834.
11. Samaniego, Juan José. *Cronología Médica Ecuatoriana*. Quito, Ed. Casa de la Cultura, 1957.

TRICENTENARIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL (1.693 - 1.993)

El 13 de Abril de 1693, en la Universidad de Santo Tomás de Aquino, regentada por la Orden Dominicana, se fundó la Cátedra de Medicina, la cual posteriormente se transformaría en la Escuela de Medicina y finalmente en la Facultad de Ciencias Médicas.

Con motivo de esta conmemoración, se realizará una Sesión Solemne en la que se condecorará el Pabellón de la Facultad de Ciencias Médicas y se hará la exaltación de la trascendencia histórica de este acontecimiento.

En esta Sesión se brindará un homenaje a los profesores que cumplen Bodas de Oro Profesionales, años de docencia universitaria y a quienes se han distinguido por sus contribuciones científicas o publicaciones de obras.

También se realizará la premiación de los estudiantes más distinguidos de la Facultad y Empleados que cumplen 20 años de Servicio en la Institución.

PROFESORES HOMENAJEADOS

PROFESORES QUE HAN CUMPLIDO BODAS DE ORO PROFESIONALES

Dr. Celín Astudillo Espinoza

Dr. Eduardo Yépez Villalba

PROFESORES QUE HAN CUMPLIDO BODAS DE PLATA PROFESIONALES

Dr. Edison Altamirano Garzón

Dr. Washington Mera C.

Dra. Nancy Eugenia Araujo Pino

Dr. Edmundo Montiel Brito

Dr. Ricardo Carrasco Andrade

Dr. Jaime V. Morán Herrera

Dr. Ignacio Carrera Paredes

Dr. Edmundo Oña Montenegro

Dr. Luis Cifuentes Martínez

Dr. Wilson Ortiz Calvache

Dr. Carlos G. Delgado Gómez

Dr. Luis Perrasó Carrasco

Dra. Lourdes Estrella Arias

Dr. Aníbal Ramos Barrera

Dr. Alfredo González Cornejo

Dr. Edgar Rentería Guerra

Dr. Daniel Hidalgo Chávez

Dr. Edgar Samaniego Rojas

Dr. Juan Marcelo Lalama Bazante

Dr. Carlos Vásquez Pérez

Dr. Francisco López Vásconez

Dr. Rodrigo Yépez Miño

Dr. Enrique Granizo Mantilla

PROFESORES QUE HAN CUMPLIDO 20 AÑOS EN LA DOCENCIA UNIVERSITARIA

Dr. Eduardo A. Araque Garcés	Dr. Efrén Montalvo Aguirre
T.M. Luis A. Arellano Castillo	Dr. Carlos Vicente Moya
Dr. Dimitri Barreto Vaquero	Dr. Edmundo Montiel Brito
Dr. Jaime Breilh Paz y Miño	Dr. Flabio Rodrigo Muñoz
Dr. Arturo Campaña Karolys	Dr. Reinaldo Páez Zumárraga
Dr. José Luis Chancay Medranda	Dr. Luis Ferraso Carrasco
Dr. Byron Bolívar López Díaz	Dr. Edgar Rentería Guerra
Dr. Juan José Lovato Salvador	Dr. Luis Aníbal Riofrío Mora
Dr. Washington Mera Calahorrano	Obst. Esthela Proaño Sánchez

PROFESORES QUE SE HAN DISTINGUIDO POR SUS CONTRIBUCIONES CIENTIFICAS O PUBLICACION DE OBRAS:

Dr. Patricio Donoso Garrido.	Obra:	"Síndromes Discapacitantes en Rehabilitación"
Dr. Lenín González	Obra:	"Guía Cardiológica Pediátrica"
Dr. Milton Jijón Arguello	Obra:	"Introducción a la Genética Médica"
Dr. Aníbal Sosa Sosa	Obra:	"Epidemiología y Enfermedades Infecciosas"
Dr. Miguel Serrano y Dr. Fernando Serrano	Obra:	"Resúmenes Otorrinolaringológicos"
Dr. Ricardo Carrasco	Obra:	"Colecistectomía Laparoscópica"

PROFESORES QUE HAN RECIBIDO DISTINCIONES ESPECIALES

Patricio López Jaramillo.- Primer Premio "Universidad Central"

Obra: "BIOQUIMICA DEL ENDOTELIO VASCULAR: IMPLICACIONES FISIOLÓGICAS Y CLÍNICAS"

Dr. Víctor Manuel Pacheco Bastidas.- Segundo Premio "Universidad Central"

Obra: "DEL ZEA MAYS A LA COCA COLA. EVOLUCION HISTORICA"

**DE LOS HABITOS ALIMENTICIOS EN LA REGION NORTEAN—
DINA DE ECUADOR”**

Dr. Hernán Proaño Rodríguez.- Segundo Premio “Universidad Central”

Obra: “SEMIOLOGIA Y PROPEDEUTICA CLINICA”

Dr. Augusto Bonilla Barco.-Nombrado Profesor Honorario, por el H. Consejo Universitario.

Dr. Carlos Mosquera Sánchez.- Condecoración de la Orden Nacional al Mérito, en el Grado de Comendador, por parte del Gobierno Nacional.

Dr. Eduardo Estrella Aguirre Premio “Martín de la Cruz”, otorgado por la Academia Mexicana de Medicina Tradicional, por sus contribuciones a la Investigación y desarrollo de la Medicina Tradicional.

Dr. Rodrigo Fierro Benítez.- Condecoración al Mérito Científico “Benjamín Franklin”, por haber demostrado con éxito el método para erradicar los desórdenes por deficiencia de yodo, en poblaciones remotas y empobrecidas.

MEJORES ESTUDIANTES DE LA PROMOCION 1991-1992

Escuela de Medicina
Escuela de Enfermería
Escuela de Obstetricia
Escuela de Tecnología Médica

Dra. Sonia A. Argotte Echeverría
Lcda. Teresa Giovanna Guerrero Sánchez
Obst. Amparito Solis Jordán
T.M. María de los Angeles Hervas Játiva

EMPLEADOS QUE HAN CUMPLIDO 20 AÑOS DE SERVICIO EN LA INSTITUCION:

Sra. María Amparo Garcés Valladares
Sr. Manuel Eduardo Vega López

XIV CONFERENCIA PANAMERICANA DE EDUCACIÓN MÉDICA **19 – 20 – 21 Julio 1993**

Organizada por AFEME, Asociación de Facultades Ecuatorianas de Medicina, la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador, la Coordinación de FEPAFEM, Federación Panamericana de Facultades de Medicina y en homenaje al Tricentenario de la Fundación de la Facultad de Ciencias Médicas, se desarrollará en Quito, la XIV Conferencia Panamericana de Educación Médica, en la que se considerará como tema central la información, la ciencia y la tecnología en la Educación Médica.

La modalidad de la XIV Conferencia Panamericana, será mediante la Exposición de Conferencias Magistrales, grupos de discusión y reuniones de trabajo, luego de lo cual se plantearán los propósitos y evaluación de recursos tecnológicos para el desarrollo de la Universidad.

El Programa preliminar presenta los siguientes temas:

- La Información y su impacto en la Educación Médica. Conferencia Magistral.
- Demostraciones sobre uso de tecnologías electrónicas para transmitir y acceder a los Bancos de datos nacionales e internacionales.
- Análisis de la situación en América Latina.
- Correo electrónico y acceso a los Bancos de datos. Taller.
- El Desarrollo Científico y su repercusión en la Educación Médica. Conferencia Magistral.

Trabajos de grupos:

- Repercusión del desarrollo de las Ciencias Básicas en la Educación Médica. Repercusión del desarrollo de las Ciencias Clínicas en la Educación Médica. Repercusión del desarrollo de las Ciencias Sociales Epidemiológicas en la Educación Médica. Repercusión del desarrollo de las Ciencias Gerenciales en la Educación Médica.

Foro de Discusión:

- Legitimización de las Universidades a la luz de los requerimientos de cobertura, calidad y costos—eficiencia de los servicios.
- Cooperación internacional para el desarrollo de la Educación Médica.
- El desarrollo biotecnológico y su trascendencia en la Educación Médica. Conferencia Magistral.

Grupos de Trabajo:

- Impacto del desarrollo de la imagenología en la Educación Médica.
- Impacto de la biología molecular en la Educación Médica.
- Impacto del desarrollo de la biotecnología alimentaria en la Educación Médica.
- Impacto del desarrollo de la Socioepidemiología en la Educación Médica.
- Intervencionismos mínimos en la Educación Médica.
- Impacto del desarrollo de la Biología y Reproducción Humana en la Educación Médica.
- Impacto del desarrollo de la Medicina Tropical en la Educación Médica.

Demostración y exposición sobre tecnologías apropiadas y tecnologías educacionales como apoyo a la docencia.

Además de los temas mencionados se hará la presentación de temas libres.

REVISTA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
VOLUMEN 16 (1-2), 1991

	Página
Información a los Autores	1
Editorial	7
TRABAJOS ORIGINALES	
Endotelinas: Fisiología y Fisiopatología. Posible rol en la Preeclampsia	9
Delgado del Hierro Francisco	
Inestabilidad cromosómica en Neuro fibromatosis	17
López, R.; Félix, C.; Ruales, J.; Cantos, G.; López, M.; Quiroga, P.; Gómez, M.E.; Martelly L.R.	
Parámetros hemorreológicos: reproductividad en la docencia práctica de Fisiología Humana	24
Blanco, G.; Proaño, I.; Paz, J.C.; Pazmiño, E.; González, G.; De la Torre, V.	
Minilaparatomía Simplificada	31
Tinoco, L.; Vásquez, P.; Carrillo, S.; Batallas, N.	
Hallazgos citogenéticos en la Trisomía 21	40
Paz y Miño, G.; Córdova, A.; Gutierrez, S.; Leone, P.; Peñaherrera, M.S.; Sánchez, M.E.	
Histerectomía Abdominal invertida	48
Meléndez, A.; Marquez, L.; Jiménez, C.; Hernández, F.; Romero, J.; Calle, A.	
Diabetes y Embarazo	53
Vega, I.; Montenegro, C.	
Estudio abierto randomizado con amoxicilina 150 mgr/Kg de peso V.O. dados en diferentes intervalos de tiempo en el tratamiento clínico de la fiebre tifoidea	61
Sierra, J.; Muñoz, G.; Bravo, L.; Maggi, G.	
Aspectos sociales y tratamiento aversivo con Disulfiram en pacientes alcohólicos	74
Matute, G.; Aguinaga, S.; Arévalo, J.; Flores, C.; Miranda, F.;	
TEMAS DE ACTUALIDAD	
El Cólera en la Historia Médica Ecuatoriana	84
Estrella, E.	
CRONICA DE LA FACULTAD	89